

N. N. R. und Rheuma

von

HALYNA PODIUK-KLUFAS · MÜNCHEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555227_0040

Unter Anleitung
von Prof. Dr. Frenkel

N. N. R. und RHEUMA.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfasst
und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt
von

Halyna PODIUK-KLUFAS

M Ü N C H E N 1958



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität M ü n c h e n .

Referent:	Professor Dr. M. F r e n k e l
Correferent:	Professor Dr. B i c k e n b a c h
Dekan:	Professor Dr. B ü n g e l e r

Tag der mündlichen Prüfung:

18.7.58

Einleitung und Problemstellung.

Ist es Aberglaube, daß Beziehungen zwischen Mondphasen und Krankheitsverläufen bestehen?

Aus dem Dschungel Indiens schreibt ein Arzt:

Die Eingeborenen teilen mir immer wieder mit, daß bei Mondwechsel Rheuma besonders stark auftritt, epileptiforme Anfälle in bestimmten Tagen mit Mondwechsel in Verbindung auftreten. Reiner Aberglaube, oder doch ein Körnchen Wahrheit?

Bisher hat man den Mondeinfluss auf Menses und Geburtseintritt als Regulation kosmischen Rhythmus angeführt, der Psychiater R a w i t z (Jale Universität) hat an Versuchspersonen festgestellt, daß bei Angabe ihres Gefühlslebens Höhepunkte elektrischer Spannungskurven mit Neu- und Vollmond zusammenfielen - ja, daß Wechsel zwischen Hochstimmung und Niedergeschlagenheit in Abständen von je 14 Tagen - also mit Rhythmus des Mondumlaufes in Verbindung stehen. Je nach dem Spannungsgrad fühlt sich der Mensch müde, unlustig oder tatkräftig und im Schwung. Auch der Mann hat eine "Periode".

De Rudder weist darauf hin, daß ein solch festgewurzelter Volksglaube psychogen begünstigend auf Krankheitsvorgänge oder vegetativ gesteuerte Prozesse, rückwirkend sich so betätigen kann. (de Rudder, Univ./Frankfurt "Über sogenannte kosmische Rhythmen beim Menschen, 1948)

So z.B. besteht in Küstengegenden vom Volk der Glaube, daß Weheneintritt, Epilepsie- und R h e u m a anfälle auf auflaufendes Wasser - Ebbe und Flut - zurückgeführt werden---

Der Gelenkrheumatismus steht auch heute noch in einem der aktuellsten Brennpunkte der modernen theoretischen und praktischen medizinischen Forschung, obwohl das Krankheitsbild des Rheumatismus dem Arzt bereits seit Jahrtausenden geläufig und ein fester Begriff geworden ist. Die ganze Problematik dieses arthropathischen Geschehens kommt wohl darin am deutlichsten zum Ausdruck, daß die Ursache dieses furchtbaren Leidens immer noch rätselhaft erscheint, obwohl sich diesbezüglich eine stattliche Anzahl von Theorien um die Hegemonie streiten.

Medizinhistorisch ist es interessant festzustellen, daß chinesische Heilkundige schon in mythologischer Zeit den Grund der mit eigenartigen ziehenden Schmerzen einhergehenden Gelenksbeschwerden in einer Störung "inwendiger Kräfte" und "Flüsse" erblickten. In der hippokratischen Aera wurde der Begriff des "Rheuma" (Fluß) geprägt, eine Bezeichnung, die mit "Katarrh" (Herabfluß) synonym gebraucht wurde. Diese Begriffsbestimmung entsprach vollkommen der damaligen humoralpathologischen Auffassung, wonach das Herabfließen des "kalten Schleims" aus dem Gehirn durch die Lamina cribrosa in die Gewebe für das Zustandekommen der charakteristischen rheumatischen Arthropathien verantwortlich war. Mit dem Ende der Humoralpathologie erhielt auch der Rheumabegriff weniger eine neue Deutung, als vielmehr einen anderen Inhalt. Man definierte das rheumatische Geschehen aus seiner Symptomatologie heraus. Der Rheumatismus wurde zum Inbegriff herumziehender Körperschmerzen vor allem in den Gelenken und Muskeln. Gleichzeitig näherte man sich den späteren Anschauungen dadurch, daß man die Erkältung als ätiologischen Faktor und die exsudative Entzündung als charakteristisches Moment erkannte.

Der Gedanke, das rheumatische Fieber habe etwas mit bakteriellen Erregern, vor allem mit Streptokokken zu tun, ist keineswegs neu, zumal bei so verschiedenen Krankheitsbildern wie der akute Gelenkrheumatismus, die foudroyante Streptokokkensepsis und

die Endocarditis lenta als drei verschiedene Erscheinungsformen ein- und derselben Streptokokken-Infektion angesehen wurden und zwar die rheumatische Erkrankung als hyperergische, die Sepsis als anergische und die Endocarditis lenta als normergische Reaktion. Dazu kam noch als Ergänzung die Lehre von der Fokalinfection als abgeschwächte Streptosepsis.

Unter einem Focus versteht man eine chronisch umschriebene Entzündung, die schubweise Toxine der im Focus enthaltenen Erreger, meist betahämolytische Streptokokken, in den Organismus ausschüttet. Diese Toxine wirken als endogene Allergene, gegen die das Mesenchym spezifische Antikörper bildet. Beim Rheumatismus liegt sicher eine allergische Reaktion des Organismus auf bestimmte Herdallergene vor, wobei sich die in den Zellen abspielende Antigen-Antikörper-Reaktion klinisch als rheumatische Erkrankung mit allergisch-entzündlichen Veränderungen der Gelenke, Muskeln, Nerven, des Herzens, der Gefäße und anderer Organe manifestiert.

Als weitere Erkenntnis gilt die Tatsache, daß es innerhalb der Spezies der Streptokokken Individuen von sehr verschiedener Pathogenität gibt. Sie wurden als hochpathogene Erreger aus Fällen mit Sepsis, Angina, Scharlach oder Erysipel gezüchtet, als Streptokokkus A bezeichneter Stamm - erkennbar als haemolisierender Streptokokkus - dessen Zelleib ein Polysaccharid und ein antigenes Protein enthält, und der enge Beziehung zwischen dem Angina- Infekt und Rheumatismus aufwies als eigentliche für den Menschen spezifisch pathologische Gruppe.

Aus den klinisch-serologischen Befunden ergibt sich ebenso wie aus Tierversuchen, daß erst durch wiederholte Infektionen mit A-Streptokokken womöglich wechselnder Typenzugehörigkeit nach und nach eine bestimmte Bereitschaft zum Ausbruch des rheumatischen Fiebers entsteht.

Neben der Infektionsexposition steht die Frage der erblich

bedingten Konstitution: Es gibt bei Kindern jenen unglückseligen Rheumatikertyp, bei welchem die dritte oder vierte Angina bereits genügt, um den Rheumatismus ausbrechen zu lassen, und immer wieder zu neuen Rückfällen führt, wenn man nicht (bei Kindern mit kleinen Dosen) langdauernde Penicillin- und Sulfamid-schübe verabreicht als Schutz- und Vorbeugungswirkung. Nach einer unbehandelten Angina erkranken zehnmal soviel Menschen an rheumatischem Fieber wie nach einer mit Penicillin und Sulfamid behandelten. Für die Annahme ob sich, durch den Streptokokkeninfekt bedingt, pathologische Antikörper gegen Gewebe des eigenen Organismus ausbilden, bestehen einige Anhaltspunkte. Die anginöse Infektion kann andererseits schon längst abgeklungen sein, bis der rheumatische Infekt in Erscheinung tritt.

Nun berichtete auf dem 2. Weltkongress für Kardiologie in Washington 1954 (Dtsch. med. Wschr. H 42, 54) K e l l n e r von der Isolierung eines Streptokokken-Enzyms, das im Experiment an Mäusen, Meerschweinchen und Katzen in kürzester Zeit Läsionen an Herzmuskel und Herzklappen setzte. Es handelt sich hierbei um Streptokokkenstämme, die häufig Erreger der dem akuten Gelenkrheumatismus vorausgehenden Infektionen sind.

Zur Pathogenese des Rheumatismus liegen viele neuere Untersuchungen vor. L o s a d a und Mitarbeiter (Revista clin. espan. 50/1953) betonten, daß stark beschleunigte BKS, Fibrinogenerhöhung, Absinken des Globulinquotienten und positive Flockungsreaktionen als ein Symptomenbild, wie es sich bei schweren Infekten fast immer nachweisen lässt, besteht. Eine spezifische Bedeutung scheint den Agglutinationsreaktionen zuzukommen, unter denen das sog. Rose-Test (= Agglutination sensibilisierter Hammelerythrocyten und Humanserum) bei chronischer Polyarthrits positiv, während bei Infektarthritiden und degenerativen Gelenkerkrankungen die Reaktion negativ ausfiel.

Als zweites hat einen weiteren interessanten Einblick in die

Pathogenese des rheumatischen Geschehens die Einführung der Antistreptolysinreaktion gebracht, die auf die genetische Bedeutung der Streptokokkeninfektion hinweist.

Das Wesen des Rheumatismus scheint nach allen diesen Untersuchungen wohl in einer Überempfindlichkeit bestimmter Gewebe gegen allergische Prozesse zu bestehen. So wurde die Theorie entwickelt, daß die rheumatischen Erkrankungen unspezifisch-allergische Phänomene seien. Der Rheumatismus wäre danach die Manifestation einer allergisch-hyperergischen Reaktion eines sensibilisierten Organismus auf eine erneute parenterale Invasion eines entsprechenden Antigens. Obwohl experimentell und morphologisch fundiert, erscheint die dafür notwendige Beweisführung noch lückenhaft und birgt so manche Rätsel.

Als Begleiterscheinung des Rheumatismus muß auf die Rolle der Durchblutungsstörungen als "Kälteempfindlichkeit, Blässe, Kühle der Haut, Akroparästhesien und andererseits Wärmebesserung rheumatischer Schmerzen" und auf die Entstehung der Gelenk- und Muskelerkrankung hingewiesen werden, wobei Leb-Graz zwei Typen unterscheidet:

- 1.) die hyperämische Durchblutungsstörung, die bei akuten und sekundär-chronischen Polyarthritiden angetroffen wird und
- 2.) die hypämische Durchblutungsstörung, die sich bei der grossen Mehrzahl der Fälle von primär-chron. Polyarthritis findet.

Die erste Form mit osteoporotischen Knochenveränderungen in Nähe der betroffenen Gelenke, während bei rh. Polyarthrose keine Osteoporose gefunden wird; statt dessen infolge Knorpelathrophie Gelenkspaltverschmälerung mit reaktiver Randwulstbildung am Knochen und infolge Schrumpfung des periartikulären Bindegewebes Gelenkdeformierung.

Als weiteres Zeichen hypämischer Durchblutungsstörung: schlechte Füllung der Arterien, arteriovenöse Kurzschlüsse, venöse Stasen. Die Durchblutungsstörung geht oft den eigentlichen Gelenk-

veränderungen voraus. Hier traten Goldpräparate mit gutem Erfolg in Erscheinung als Solganal B, Aurubin durch Aktivierung des Reticulo - endothelialen Gewebes und im Sinne der NNRwirkung. - Denn in den letzten Jahren wurden äusserst interessante Zusammenhänge zwischen dem rheumatischen Geschehen und dem hormonalen System, insbesondere der inneren Sekretion der Nebennierenrinde und der Hypophyse aufgedeckt. Dadurch erhielt das an sich schon so bunte und zur Spekulation neigende Bild des Rheumatismus einen neuen Aspekt. Es hat den Anschein, als berge das Endokrinium den Schlüssel des gesamten Rheumaproblems.

Wie wir eingangs hervorhoben, beobachten wir beim Rheumatismus anergische, normergische und hyperergische Reaktion. Gegen den hyperergischen Charakter des Rheumatismus ist besonders die ACTH- und Cortisontherapie gerichtet mit Verstärkung der Wirkung durch Insulin, Glutaminsäure etc. Nach neueren Berichten sind aber die Hormoneffekte nicht anhaltend. Daher ist von der Zufuhr von Energie aus dem Intermediärstoffwechsel die Wirkung mit abhängig. Es lässt sich daher vermuten, daß diese Substanzen die Hormonsynthese fördern und eine Erschöpfung der Nebennierenrinde verhindern. Bei dieser Hormonanwendung wird immer wieder die Frage erwogen, ob deren Wirkung über eine Aktivierung des Hypophysennebennierenrindensystems vor sich geht. Die Ergebnisse dieser Versuche sind nicht einheitlich. Auch die Erfolge waren nicht von so langer Dauer, wie man erhoffte. Und so kam es, daß man sich immer wieder an die alte Jahrtausende zurückliegende Chinarinde erinnerte, die in immer neuer Form Auferstehung feierte: von der Salicylacetylsäure zu Salicylcylamid, von Chinin zur Gentisinsäure - als Oxydationsprodukt der Salicylsäure und mit Kombinationsprodukten als Grundlage: Chinarinde einerseits, Salicylderivate andererseits.

Ein Leitartikel des British Medical Journal zu diesen Fragen schliesst mit den Worten: " Es ist eine Ironie, daß das hauptsächlich praktische Ergebnis aller intensiven Forschungen der letzten Jahre die Entdeckung war, daß Aspirin das beste und sicherste Mit-

tel zur Behandlung des Gelenkrheumatismus ist."

Hierfür bieten die Beobachtungen von Cochran einen Anhaltspunkt. Er sah mit dem Verschwinden der Temperatur und der Symptome einen Anstieg des Sauerstoff-Verbrauchs, der erst mit dem Absetzen des Aspirin, parallel der Dosis, absank. Beim Erreichen niedriger Werte des O_2 -Verbrauchs verschlimmerten sich auch die Symptome wieder. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich auch bei Gesunden, und Cochran folgert daraus, daß Aspirin zu einer starken Anregung des Stoffwechsels führt und dieser Effekt eine wesentliche Bedeutung für die therapeutische Wirksamkeit hat, und die experimentell von verschiedenen Seiten belegte Annahme (Ther.Ber.6/1953), daß Aspirin durch eine vermehrte Ausschüttung von NNR-Hormonen wirkt.

Die Anwendung von Cortison und ACTH (Corticotropin und Hydrocortison) in der allgemeinen Medizin wie auch in der Erforschung und Behandlung rheumatischer Erkrankungen geschieht nach verschiedenen Combinationen. Bei primär-chronischer Polyarthritits lassen sich die Hormone prinzipiell auf zwei Arten verabreichen: intermittierende oder Dauertherapie.

Plan 1 besteht in einer intermittierenden Verabreichung, wobei zwischen den einzelnen, auf einige Wochen oder wenige Monate beschränkten Hormonperioden ungefähr gleich lange Ruhepausen eingeschaltet werden, bis eine weitere Behandlung nötig wird.

Plan 2 besteht in einer mehr oder weniger kontinuierlichen Hormonbehandlung, solange als die Hormone benötigt und toleriert werden.

Das Ziel einer mehr oder weniger kontinuierlichen Behandlung besteht in möglichst langanhaltender optimaler (nicht maximaler) Schmerzlinderung ohne Rückfälle oder schwere Nebenerscheinungen. Obschon eine über längere Zeit fortgeführte Behandlung bestimmte Risiken einschliesst, ist sie doch für Patienten angezeigt, deren Besserung bei kleinen Toleranzdosen anhält.

Hydrocortison ist qualitativ ähnlich, quantitativ aber verschieden von Cortison. Cortisonazetat ist bei oraler und intramuskulärer Verabreichung dem Hydrocortisonazetat überlegen, dagegen intraartikulär weniger wirksam. Hydrocortison ist das aktivste Antirheumaticum. Nach B o l a n d entsprechen durchschnittlich 100 mg Hydrocortison 159 mg Cortisonazetat und 197 mg Hydrocortisonazetat

Wie man weiss, wird die normale Nebenniere bei Zufuhr von exogenem Cortison vorübergehend kleiner und atrophisch und hypertrophiert andererseits unter ACTH-Einfluß. Anlässlich von Untersuchungen über primär-chronische Polyarthritits entdeckte man neuerdings eine charakteristische Hypophysenschädigung und ein abnormales Harnsteroid, das auf eine primäre oder sekundäre Hypophysen- oder Nebennierendysfunktion schliessen lässt. Die Hemmung von Hypophyse und Nebennierenrinde hält in unbestimmtem und wechselndem Ausmaß während der Behandlung an und hört nach einer nicht genau bestimmbaren Zeit auf. Nach dem Absetzen der Hormontherapie normalisieren sich die Resultate der Funktionsprüfungen gewöhnlich innerhalb von 3 Wochen bis 3 Monaten: Die Reservefunktion wird ebenfalls wieder normal.

Durch Prof. F r e n k e l wurde mir nun die Aufgabe gestellt, die Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Rheumatismus einer kritischen Betrachtung zu unterziehen. Dabei soll besonders untersucht werden, ob die causale Genese des Rheumatismus auf einer hormonalen Dysfunktion der Suprarenalorgane basiert, oder ob diese nur ein weiteres Moment unter den zahlreichen Faktoren einer konditionalen Genese darstellt, bzw. ob sich aus der pathogenetischen Entwicklung der rheumatischen Gelenkerkrankungen Korrelationen zu dem Nebennierenrinden-Hypophysen-System ergeben.

Rheuma und Keimdrüseninsuffizienz.

Die Frage, ob den endokrinen Erkrankungen bzw. Störungen des hormonalen Systems in der Ätiologie der rheumatischen Erkrankungen eine wesentliche oder vielmehr eine ursächliche Rolle zufällt, ist nicht neu. Menge (191) beschrieb schon vor dreißig Jahren unter der Bezeichnung "Arthropathia ovaripriva" eine seiner Ansicht nach bis dahin unbekannte Gelenkerkrankung, welche er nach Röntgenbestrahlung der weiblichen Gonaden auftreten sah und die er auf den artifiziell herbeigeführten Funktionsausfall der Ovarien zurückführte. Am häufigsten wurden das Kniegelenk, seltener das Schultergelenk und mitunter auch die Fingergelenke befallen, wobei das Leiden eine Neigung zur bilateralen Ausbreitung zeigte. Manchmal verschwanden die Beschwerden schon nach kurzer Zeit, zuweilen blieben sie aber jahrelang bestehen. Zu den gleichen Gelenkaffektionen kommt es gelegentlich auch im Verlaufe der physiologischen Klimax oder der spontan eingetretenen Menopause, eine Beobachtung, die von Novak (202) auf Grund seiner eigenen Erfahrungen bestätigt werden konnte. Dieselben Fälle haben offenbar auch andere Autoren im Auge. Die "Periarthritis destruens endocrina" von U m b e r (263) befällt fast ausschliesslich Frauen und wird in der Regel ausgelöst durch Keimdrüseninsuffizienz, selten während der Menarche und bei Dysmenorrhöen, am häufigsten im Puerperium, im Klimakterium und nach Kastration. Dieses arthropathische Leiden entwickelt sich ganz allmählich, oft mit schubweisen Verschlechterungen, die mit dysmenorrhöischen Erscheinungen in Zusammenhang stehen und sekundär Funktionsanomalien im Endokrinium zur Folge haben können, wie hypothyreotische Zustände und Störungen des chromaffinen Systems. Auch H i s (132) betont, daß die Beschränkung einer innersekretorisch bedingten rheumatischen Arthropathie auf die beiden Kniegelenke besonders häufig in Erscheinung tritt. Die Erkrankung pflegt vor, während oder nach der natürlichen Menopause sich bemerkbar zu machen, ein oder zwei Jahre hindurch fortzuschreiten, um dann stillzustehen, oft unter deut-

lichem Nachlassen der Beschwerden. Ganz ähnliche Fälle beschreibt auch Z i m m e r (286) unter der Bezeichnung "Arthropathia destruens endocrina". Auch hier handelt es sich meistens um Frauen im Klimakterium, oft mit starker Adipositas. Die Beschreibungen der Beschwerden und der Befunde stimmen im Ganzen mit jenen M e n g e's überein. Schliesslich sei noch die "Arthritis sicca usurosa endocrina" von M u n k (200) erwähnt, die ebenfalls bei Frauen im Klimax auftreten soll und auf die von G a r r o d (95), H e r z b e r g (131), S c h i t t e n h e l m (231) und K r o n e r (158) beschriebenen Arthropathien bei bestehender Keimdrüsenunterfunktion hingewiesen. Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, daß es sich bei allen diesen unter verschiedenen Namen beschriebenen, endokrin bedingten "rheumatischen" Gelenkaffektionen um dasselbe Krankheitsbild handelt.

L a u b e r und R a m m (163) schildern die dabei zu erhebenden objektiven Befunde folgendermaßen: die erkrankten Gelenke sind deutlich verdickt und aufgetrieben, die aktive und passive Beweglichkeit ist stark eingeschränkt und äusserst schmerzhaft. Palpatorisch fühlt man eine deutliche Gelenkverdickung, die als Schwellung der Kapsel gedeutet werden muss. Röntgenologisch lassen sich zu Beginn der Erkrankung die Schwellungen und Verdickungen der periartikulären Weichteile, besonders der Kapsel, bei völlig intakten Knorpeln und Knochen gut darstellen. In fortgeschrittenen Stadien kommt es zu Formveränderungen der Gelenke, zu Inaktivitätsatrophie der regionären Muskulatur und endlich zu destruierenden Vorgängen an den Gelenkkapseln. Die Diagnose kann aus dem klinischen Bild, aus der Anamnese, dem Fehlen jeglichen Hinweises auf einen Infekt und schliesslich aus dem Zusammenhang mit Cyclusstörungen gestellt werden. Merkwürdigerweise lassen sich keine äusseren sichtbaren Zeichen einer akuten Entzündung nachweisen. Demgegenüber beobachtete W e i c h s e l b a u m (271) im histologischen Präparat Wucherungen in der Proliferationszone der Synovialis, die alle Merkmale einer Entzündung darboten und mit Zottenvermehrung einhergingen.

Von mehreren Autoren wird die Möglichkeit der Entstehung einer endokrin bedingten rheumatischen Polyarthrititis entschieden in Abrede gestellt, bzw. mit grosser Skepsis beurteilt. A s s m a n n (4) äusserte sich dahin, daß ein Beweis für den ätiologischen Zusammenhang nicht zu erbringen sei. M a n t e u f e l (174) und T a n n h a u s e r (258) hegten ebenfalls Zweifel an der endokrinen Verursachung von Arthritiden. Auch B a u e r (12) behauptet, daß es biologisch nicht denkbar sei, in inkretorischen Anomalien die Ursache von entzündlichen Gelenkprozessen zu erblicken, während F i s c h e r (89) den Einwand erhebt, daß bei der Aufstellung der umstrittenen Krankheitsbilder weniger von physiologisch-experimentellen Tatsachen, als von klinischen Beobachtungen ausgegangen worden sei. Man könne die ovarielle Insuffizienz in keiner Weise in ursächliche Verbindung zu den genannten Gelenkveränderungen bringen, da ähnliche Krankheitserscheinungen auch bei noch intakter Keimdrüsen-tätigkeit und auch bei Männern vorkommen.

Meiner Ansicht nach treffen diese Einwände nicht zu, zumindest sind sie nicht ganz stichhaltig. Daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Dysfunktion der Ovarien und den im Klimakterium in Erscheinung tretenden Arthropathien besteht, mithin das Zustandekommen einer Polyarthrititis rheumatica von hormonalen Einflüssen abhängt, ergibt sich allein schon aus der Tatsache, daß

1. diese geschilderten Gelenkerkrankungen zur Zeit des Erlöschens der Geschlechtsfunktion bei Frauen gehäuft auftreten. A s c h n e r (2) berechnete das Auftreten der rheumatischen Arthritis im natürlichen Klimakterium mit 50% und im künstlichen mit 75%. Selbst wenn dieser Hundertsatz zu hoch sein sollte, wären auch verhältnismäßig niedrigere Zahlen beweisend.
2. zeigte es sich, daß bei totaler operativer Entfernung der weiblichen Keimdrüsen wegen einer malignen Geschwulst sich dieselben Gelenkveränderungen sehr oft einstellen.

3. steht fest, daß die Geschlechtstüchtigkeit des Mannes von der Pubertät bis zum Senium normalerweise eine kontinuierliche ist, während dies bei der Frau nicht zutrifft. Allein schon die cyclischen Schwankungen in der ovariellen Hormonproduktion der Frau dürften die Grundlage einer erhöhten Rheumaanfälligkeit darstellen. So können rheumatische Gelenkprozesse eine eindeutige Beziehung zu den Zeiten der Menstruation aufweisen (143). Das ergibt auch bereits der Vergleich zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht in Bezug auf die Erkrankungszahl von Polyarthritidis acuta, wonach die Zahl der geschlechtstüchtigen Frauen die der gleichaltrigen Männer überwiegt.
4. Die Feststellungen von U m b e r (263) und W i e s e l (281), daß sich gelenkrheumatische Beschwerden auch zur Zeit der Menarche und bei dysmenorrhoeischen Zuständen manifestieren, erlauben als Erklärung ebenfalls eine dysfunktionelle Keimdrüsentätigkeit in Betracht zu ziehen. Die ovarielle Insuffizienz bzw. Dysfunktion kann in solchen Fällen nicht weggeleugnet werden. Z u k e r s t e i n (290) hat anhand zahlreicher klinischer Beobachtungen feststellen können, daß sich bei rheumatischen Frauen besonders häufig Zeichen einer Keimdrüsenunterfunktion finden, wie infantiler Uterus, verspätete Menarche, Amenorrhoe und sonstige Cyclusstörungen. Im Zusammenhang damit sei auch noch auf die Beobachtungen von P a y r (208) hingewiesen, wonach die endocrin bedingten Gelenkstörungen zumeist bei konstitutionell-hypoplastischen Individuen auftreten. Schliesslich ist
5. der Erfolg einer entsprechenden Substitutionstherapie mit Keimdrüsenhormonen oder einer Ovarialimplantation bei ovariell bedingten rheumatischen Gelenkaffektionen für

die Richtigkeit dieser Anschauung ebenfalls beweiskräftig. J o r e s (143) berichtet, daß eine Therapie mit Follikelhormon bei klimakterischen bzw. postklimakterischen chronischen Arthropathien der Frau manchmal ganz überraschende Resultate zeigt. G o r l i t z e r v. M u n d y (99) konnte mit Follikelhormon trotz Anwendung verschieden hoher Dosen keine ausschlaggebenden Erfolge erzielen. Dagegen waren die Behandlungsergebnisse mit Progesteron auffallend gute, sowohl bei alten, als bei jungen Frauen (100). Ebenso sprachen verschiedenaltige, gelenkrheumatische Männer auf Gelbkörperhormon gut an, ohne daß irgendwelche Schädigung oder Herabsetzung der Virilität eintrat. L a u b e r und R a m m (163) sehen in einem künstlichen Ersatz für die ausgefallene oder insuffiziente Ovarialfunktion die einzige rationelle Therapie derartiger rheumatischer Erkrankungen. Auch sie konnten mit Oviglandol, einem Ovarienpräparat, dauerhafte Erfolge erzielen, besonders wenn es sich um Frühfälle handelte, bei denen noch keine sekundäre Gelenkveränderungen bestanden. Schliesslich betont auch S c h l i e p h a k e (232), daß in solchen Fällen die Zufuhr von Ovarialhormonen von Vorteil sei.

Auf Grund dieser Überlegungen dürfte es erwiesen sein, daß die Unterfunktion der Ovarien bei der Entstehung zumindest gewisser Formen von rheumatischen Arthritiden eine hervorragende Rolle spielt. Es wäre aber verfrüht, daraus zu schliessen, daß hierbei den Gonaden das alleinige ätiologische Moment zukomme. Das hormonale Gleichgewicht des Organismus beruht vielmehr auf dem reibungslosen Zusammenspiel des ganzen endokrinen Systems. Ausserdem wird die Tätigkeit der Keimdrüsen von der inkretorischen Funktion anderer Drüsenkomplexe überlagert bzw. reguliert, ebenso wie sie rückwirkend die Hormonproduktion gleichwertiger oder übergeordneter endokriner Wirkungseinheiten steuert. Diese engen

Korrelationen machen es wahrscheinlich, daß bei der Entstehung rheumatischer Gelenkprozesse auch die Funktionsstörungen der übrigen Hormondrüsen in Betracht zu ziehen sind, wenn sie nicht gar den Ausschlag geben. Dies soll später noch eingehender untersucht werden.

Vorerst sei für die Richtigkeit obiger Darlegungen noch ein eindeutiger Beweis geliefert. Wenn nämlich die Unterfunktion der weiblichen Gonaden die Rheumaanfälligkeit erhöht, müßte logischerweise eine gesteigerte Hormonproduktion eine Feiung, zumindest eine relative, herbeiführen. Tatsächlich ist dies auch der Fall. Während der Schwangerschaft, also einer Zeit, in der die Ausschüttung von weiblichen Sexualhormonen ungeheuer gesteigert ist, kommt es zu einer deutlichen Besserung einer bereits bestehenden Arthritis (8), die wieder einer um so schnelleren Verschlechterung nach der Kindesaustragung weicht (31), bzw. erkrankten schwangere Frauen, die vorher noch keinen Gelenkrheumatismus hatten, niemals daran (15). B a s c h (9), H e n c h (122), B a r s i (10) und M a y a n o (180) haben auf Grund dieser Erkenntnisse bei arthropatischen Rheumafällen, bei denen sich Verschlechterungen in Verbindung mit Menses und Menopause zeigten, Schwangerenblut injiziert und konnten damit teils vorübergehende Remissionen, teils Dauerheilungen erzielen.

Rheuma und dysthyreotische Zustände.

Ausser der verminderten Keimdrüsentätigkeit sind vor allem Veränderungen der Schilddrüsenfunktion als ätiologisch bedeutsam für die Entstehung rheumatischer Arthritiden angesehen worden. Insbesondere sollten hypothyreotische Zustände zu chronischen Gelenkerkrankungen führen (167). Von den meisten Autoren wird dabei hervorgehoben, daß mit den klimakterischen Gelenkaffektionen sehr oft auch eine Unterfunktion der Thyreoidea verbunden ist. bzw.

diese im Vordergrund steht. Daß überhaupt ein Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Gelenk besteht, erweist sich schon daraus, daß die totale Strumektomie, wie sie in früheren Zeiten geübt wurde, neben schweren Störungen des Allgemeinbefindens, besonders bei Jugendlichen zu erheblichen Wachstumshemmungen und Gelenksbeschwerden führt. K o c h e r (154) spricht in Verbindung damit direkt von einer "Arthritis thyreopriva chronica".

Eine Reihe von Autoren, nämlich J a c c a u p (139), B o e n h e i m und P r i w i n (26) sowie V e i e l (264) und noch viele andere haben schilddrüsenbedingte Arthritiden beschrieben. Z u c k e r s t e i n (290) konnte feststellen, daß in Perioden akuter Rheumaanfälle bzw. bei Rezidiven sich sehr häufig Schilddrüsensymptome bemerkbar machen, wie beispielsweise Struma und Hypothyreose. Bei chronischen Rheumatismen mit Kreislaufinsuffizienz wurde gelegentlich herabgesetzter Grundumsatz beobachtet.

Sofern nun die Annahme einer auf Schilddrüsenunterfunktion beruhenden Rheumaentstehung zutreffen sollte, müßten auch bei sonst nachgewiesener thyreotischer Insuffizienz, also hauptsächlich bei Myxödem, gelegentlich Arthropathien in Erscheinung treten. H e r t h o g e (130) hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Abortivformen des Myxödems oft mit chronischen Muskel- und Gelenkschmerzen beginnen, während die Adipositas dolorosa, die offenbar in naher Beziehung zum Myxödem steht, denn es finden sich mehr oder minder starke Veränderungen der Thyreoidea bis zur fast völligen Atrophie, neben anderen Erscheinungen durch heftige Schmerzen im Bereich der Gelenke gekennzeichnet ist (221).

Interessanterweise kann es auch bei Schilddrüsenüberfunktion zu endokrinogenen Gelenkprozessen kommen. In den von Z u c k e r s t e i n (290) untersuchten Rheumafällen zeigten 29% der Frauen und 6,2% der Männer eine deutliche Hyperthyreose. C u r s c h m a n n (44) erwähnt einen Fall von Basedow mit schweren Arthritiden, der nach Röntgenbestrahlung der Schilddrüse eine weitgehende Besserung aufwies. A l l e g r a (1) fand bei einer Patientin erhebliche Gelenk-

veränderungen, wobei im Vordergrund eine Insuffizienz der Ovarien, insbesondere des Follikulins stand, gekoppelt mit einer erheblichen Schilddrüsenüberfunktion. P a y r (208) wieder berichtet über eine Anzahl von Fällen, bei denen er durch teilweise operative Entfernung der hyperfunktionierenden Thyreoidea eindeutige Besserungen arthritischer Beschwerden erzielen konnte.

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß sowohl hypo- als auch hyperthyreotische Zustände gelegentlich zu erheblichen rheumatischen Gelenkaffektionen führen können, wobei sich in manchen Fällen unmittelbare Beziehungen zwischen einem D~~ys~~thyreotismus und einer mangelhaften Ovarialfunktion ergeben. Indessen findet diese Behauptung keine allgemeine Anerkennung (142). Immer wieder wird der Einwand erhoben, daß es sich bei den endokrinogenen Arthropathien nicht um einen echten Rheumatismus handle. Die Klärung dieses Problems muss späteren Ausführungen vorbehalten bleiben.

An dieser Stelle sei aber noch erwähnt, daß die günstige Beeinflussung rheumatischer Gelenkerkrankungen mit Schilddrüsenpräparaten oder mit Implantaten von Schilddrüsenewebe wohl für die hier vertretene Anschauung spricht.

Z i m m e r (287) erzielte mit einem Schilddrüsenpräparat beachtliche Erfolge in der Bekämpfung rheumatischer Gelenkbeschwerden, sofern die bestehende Arthropathie auf eine Insuffizienz der Thyreoidea zurückzuführen war. M a n d l und G y r i (172) implantierten in die Bauchdecken von 29 Patienten mit primär chronischen Polyarthritiden kleine Schilddrüsenpartikel mit dem Erfolg, daß die betreffenden Rheumatiker alsbald spontan und aktiv ihre seit Monaten oder sogar Jahren versteiften oder heftig schmerzenden Gelenke bewegen konnten. Es besteht dabei die Möglichkeit, daß die histologische Struktur solcher Implantate von Bedeutung ist, doch wurden derartige Untersuchungen von den Autoren nicht durchgeführt.

Auf dieses Argumentum ex juvantibus kann nicht verzichtet werden. Bei einwandfreier Wirkung der hormonalen Substitutions-

therapie erhöht sich nämlich die Wahrscheinlichkeit einer endokrinen Genese der betreffenden Arthropathien, besonders dann, wenn diese Leiden der üblichen antirheumatischen Behandlung trotzen und keine andersartige Ätiologie erkennen lassen. Indessen sei zugegeben, daß auch dieser Beweis nicht immer erbracht zu werden vermag, zumal in Fällen, bei denen sich in Folge sekundärer Gelenkveränderungen auch eine spezifische Hormontherapie als erfolglos erweist. Dies dürfte ebenso für die hypovariellen, als auch für die dysthyreotischen Gelenkaffektionen gelten.

Rheuma und Nebennierenrindenunterfunktion.

Im Zusammenhang mit rheumatischen Gelenkerkrankungen sieht man recht häufig eine Anzahl auffallender Anomalien, wie abnorme Pigmentierungen, sklerodermieartige Hautveränderungen, Haar- ausfall und trophische Störungen der Nägel. Neben der Pigmentation imponieren besonders noch Hypotensionen, Adnyamien und Kachexien, also typische Addison-Symptome (46). Es ist daher anzunehmen, daß in der Pathogenese des Rheumatismus, ausser jenen seitens der Gonaden und der Schilddrüse, auch noch andere endokrine Ausfallerscheinungen in Betracht zu ziehen sind.

Damit wäre eine direkte Beziehung zwischen Nebennierenrinden (NNR) - Insuffizienz und rheumatischen Gelenkprozessen hergestellt. In die gleiche Richtung deutet auch ein gelenkrheumatischer Fall von A l l e g r a (1), bei dem verschiedene Zeichen einer NNR-Unterfunktion unverkennlich waren. Weiterhin berichten M e r k e l (193), B i t t o r f (22), E b s t e i n (70), S t r a u s s (254) und noch andere Autoren über Arthritiden, bei denen ein Zusammenhang mit der NNR anzunehmen war. H e r b r a n d (129), Z o r n (289) und S c h i t t e n h e i m (230) haben schon vor etwa 20 Jahren auf die Möglichkeit hingewiesen, mit NNR-Extrakten alle rheumatischen Er-

krankungen anzugehen. Die Behandlung des chronischen Gelenkrheumatismus mit Rindenwirkstoffen ist durchaus kein Novum. Z o r n (288), (289) versucht dafür eine Erklärung zu geben. Das den Blutkapillaren entstammende Exsudat des rheumatischen Gewebes muss auch die "Krankheitsstoffe" enthalten. Untersucht man, was sich histologisch bei der primär chronischen Polyarthrits an den Gelenken abspielt, so findet sich zunächst eine Permeabilitätssteigerung der Kapillarwände in den gelenknahen Bereichen, mit Austritt von Blutplasma, Plasmaeiweiß und noch anderen kolloidal und echt gelösten Plasmabestandteilen. Im Anschluss daran erfolgt eine Verquellung des Bindegewebes und schliesslich eine Verbackung der periartikulären Teile und der Gelenke selbst. Das Endergebnis dieses entzündlichen Vorganges sind komplexe Gewebsveränderungen.

Bei der Psoriasis spielen sich grundsätzlich im subcutanen Gefäßbindegewebe die gleichen Exudationsvorgänge ab, wie sie im Bereich rheumabefallener Gelenke vorkommen. Hat doch V o g l (266) in besonders eindrucksvollen Untersuchungen auf die gemeinsamen hereditären Beziehungen der beiden Krankheiten hingewiesen.

Untersucht man bei der Schuppenflechte die Exsudationen in das Hautbindegewebe in Gestalt der bekannten psoriatischen Effloreszenzen, so findet man eine prinzipielle Übereinstimmung mit dem Substrat der rheumatischen Gelenkveränderungen. Die Schuppenkruste zeigt als Blutplasmakonzentrat alle chemischen Merkmale einer NNR-Insuffizienz, wie starke Kalium-Anreicherung bei gleichzeitiger hochgradiger Verminderung von Natrium und Chlor, ferner Vermehrung des Calciums, Magnesiums und der Reststickstoff-Verbindungen, sowie des Schwefels und der Phosphate, was übrigens von K a l i c h m a n (145) auch bei Rheumatikern klinisch bestätigt werden konnte. Endlich findet sich eine Acidosis und Leukopenie des Blutes mit Lymphozytose. Zieht man noch in Erwägung, daß durch eine Therapie mit NNR-Inkreten sowohl die psoriatischen Hauteffloreszenzen als auch alle arthropathischen Erscheinungen restlos verschwinden (105), sofern die Gelenke bereits nicht irreparabel sekun-

där verändert sind, so ergibt sich zwangsläufig die "vollkommene Analogie zwischen Psoriasis, NNR-Insuffizienz und Rheumasyndrom".

Grüneberg (106), (108) berichtet über ausgezeichnete Erfolge in der Beeinflussung der Psoriasis arthropathica mit Rindenextrakten. Es handelte sich jedesmal um schwere Fälle, die unverkennbare Zeichen eines Addisonismus aufwiesen. Die hierbei gesammelten Erfahrungen veranlassten den Verfasser, die arthropathische Form der Schuppenflechte als absolute Indikation für die Rindentherapie herauszustellen (107). Auch von anderer Seite wird über auffallend gute Behandlungsergebnisse der rheumatischen Psoriasis mit NNR-Präparaten referiert, so von Riehl (222), (223) Memmesheimer (190) und Charpy (38).

Am eindrucksvollen in der Kette dieser Erhebungen erscheint die Mitteilung von Hensch, Kendall, Slocumb und Polley (125), wonach mit der Applikation eines reinen Rindenhormons, nämlich des Cortisons, eine durchschlagende Wirkung nicht nur auf rheumatische Arthropathien, sondern auch auf den ganzen großen Kreis rheumatischer Erkrankungen im weitesten Sinne, erzielt werden konnte.

Chemie und Physiologie der Nebennierenrinde.

„Dank der verdienstvollen Arbeiten namhafter Forscher ist es gelungen, aus der NNR eine ganze Reihe von Wirkstoffen zu isolieren, die ihrer chemischen Konstitution nach Steroide sind. Auf Grund ihrer Hauptwirksamkeit auf Zuckerhaushalt und Elektolytstoffwechsel lassen sich zwei Gruppen von Rindenhormon unterscheiden:

Glucocorticoide (11-Oxycorticoide) und
Mineralocorticoide (11-Desoxycorticoide).

Dabei ist zwar eine gewisse Überschneidung im Wirkungsbereich der zwei antagonistischen Prinzipie vorhanden, in dem beide sowohl

dem Mineral- als auch den Kohlehydrat-Metabolismus beeinflussen können, jedoch nur in quantitativ verschiedenem Ausmaße. Übersicht-lich zusammengefasst reduzieren sich die biochemischen Grundeigen-schaften der NNR-Inkrete wie folgt:

Die Glucocorticoide (GC), vertreten durch die Cortisone, wir-ken glykogenogen, diabetogen und katabolisch, eosino- und lymphope-nisch, mitose- und granulationshemmend und entfalten ausserdem ei-nen gegen die mesenchymalen Reaktionen gerichteten Einfluss.

Die Mineralocorticoide (MC), wie das Desoxycorticosteron (DOC, Cortiron), führen zu Hypernatriumämie, Hypokaliämie sowie Alkalose, bewirken ferner Wasserretention, Ödembildung, Blutdruck-Steigerung und Mesenchymstimulierung.

Die Elektrolytstoffwechselwirkungen werden dabei von den GC besser mitgedeckt als umgekehrt die mesenchymalen, organisch-me-tabolischen von DOC. Die Mineral- und Wasserwirkungen der MC und die dadurch bedingte Überlebensfähigkeit epinephrektomierter Tiere sind nämlich indirekte, d.h. sie können auch durch Na-reiche und K-arme Diät ersetzt werden.

Produktion und Ausschüttung der Rindensteroiden stehen unter der Kontrolle der "tropen" Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL). Das reine adrenocorticotrope Hormon (ACTH, Corticotropin) der Hypophyse, ein Eiweißkörper unbekannter Konstitution, führt zu einer gesteigerten Abgabe der Glucocorticoide der NNR, während die Produktion der Mineralocorticoide nicht oder nur unwesentlich beein-flusst wird. Daher wäre es richtiger statt von ACTH von einem gluco-corticotropen Hormon (GCTH) zu sprechen. Vom praktischen Stand-punkt aus betrachtet decken sich ACTH- und Cortisonwirkung. Vor-aussetzung einer ACTH-Wirksamkeit ist allerdings ein funktionstüch-tiges Rindenorgan. Nach ACTH-Applikation werden die Cortisonstero-ide vermehrt ausgeschieden, während die NNR-Zonen hypertrophieren. Nach Absetzen des HVL-Hormons geht die Rindenhypertrophie wieder langsam zurück. Im Gegensatz dazu werden unter Cortisongaben die Corticalbereiche atrophisch und erholen sich danach nur allmählich.

Nach Epinephrektomie bleibt der corticotrope Hypophyseneinfluss aus, da er nur über die NNR geht, während umgekehrt die Cortisonwirkung verstärkt wird. Dieses Phänomen beruht darauf, daß durch die Adrenalectomie hormonale Antagonisten entfernt werden, die in den 11-Desoxysteroiden zu suchen sind. Tatsächlich hebt Zugabe von DOC zu Cortison die Wirkungen des letzten teilweise auf.

Neuerdings sind von mehreren amerikanischen Autoren (41) Unterschiede der ACTH-Chargen diskutiert worden, in dem sie die Existenz von mehr als einem adrenocorticotropen Hormon in Erwägung zogen. Diese Vermutung wurde durch das Forscherehepaar Morris (199), die aus ACTH ein zehnmal stärker wirkendes Polypeptid isolieren konnten, bestätigt.

Nun konnte Selye (244) zeigen, daß im HVL noch ein Faktor vorhanden ist, der sich in ungereinigten Hormonfraktionen (LAPH₂ = lyophilized anterior pituitary hormone) findet und der eine vorwiegende Ausschüttung von Desoxycorticoiden aus der NNR bewirkt. Dieses mineralocorticotrope Hormon (MCTH), auch als "Faktor X" bezeichnet, ist wahrscheinlich mit dem somatotropen Wachstumshormon (STH, Somatotropin) identisch. Für sich allein ist es jedoch nicht in der Lage, die Rindenzellen in einem reaktiven Zustand zu erhalten. Seine mineralocorticotrope Wirkung hängt von dem gleichzeitig zur Verfügung stehenden ACTH ab.

Die Erkenntnis, daß die pathologischen Veränderungen bei den rheumatischen Affektionen im gesamten mesodermalen Körpergewebe ausserordentlich weit verbreitet sind (Kollagenosen), bedeutete einen gewaltigen Fortschritt. Hinzu kam die Entdeckung des Einflusses, den das Hypophysen-NNR-System auf die biochemischen Vorgänge in den Kollagenfasern ausübt. Nach den grundlegenden Untersuchungen von Selye (236), (241) besitzt der Körper die Fähigkeit verschiedentlich auf ihn einwirkende spezifische Belastungen, wie akute und chronische Infekte, physische und psychische Insulte, die gleichzeitig einen unspezifischen Reizeffekt setzen, durch einen einheitlichen Abwehrmechanismus im Stoffwechselgeschehen, in des-

sen Mittelpunkt als Reaktionszentrum die NNR steht, zu beantworten. Die Wechselwirkungen zwischen Schädigung und Abwehr, d.h. der potentielle Belastungszustand, von dem Forscher als "Stress" bezeichnet, ruft im Organismus eine Grundreaktion hervor: das allgemeine Adaptionssyndrom (AAS), das durch eine veränderte Hormonproduktion des HVL charakterisiert ist. Die somato-, gonado- und thyreotrope Inkretbildung tritt unter Stressbedingungen zeitweise weitgehend hinter eine ACTH-Ausschüttung zurück, die zu einem sekundären Hyperticorticoismus führt, wodurch das Rindenorgan zwangsläufig zu einer vermehrten Cortisonabgabe angeregt wird. Indessen spricht vieles dafür, daß unter Stress-Situationen zunächst die Produktion von DOC ansteigt, indem ACTH durch den Faktor X qualitativ umgewandelt wird, so daß sich der Mineralo-Glucocorticoid-Quotient zugunsten der 11-Desoxysteroide verschiebt. Dies dürfte aber bedeuten, daß das endokrine Gleichgewicht der Rindenhormone gestört wäre, was möglicherweise unter gewissen Umständen wieder die Entstehung von "Adaptionskrankheiten" zur Folge haben könnte. Allerdings wäre dabei Vorbedingung, daß dem hormonalen Antagonismus der Corticoide eine allgemein pathogenetische Bedeutung zukäme. Dafür spräche die Tatsache, wonach es unter experimentellen und klinischen Bedingungen bei unphysiologischer DOC-Applikation zu Blutdrucksteigerung, Ödembildung, vasculären und cardialen Schädigungen und endlich zu Nephrosklerose kommen kann (238).

Corticoide und Experimentalarthritiden.

Selye (237) (245) konnte in ausgedehnten Tierexperimenten durch DOC eine nicht-eitrige Polyarthritis und Myocarditis erzeugen, die histologisch betrachtet, mit den rheumatischen Gewebsveränderungen beim Menschen übereinstimmen, bzw. viel Ähnlichkeit aufweisen. Die Versuche wurden an einseitig nephrektomierten Al-

binoratten durchgeführt, denen um sie durch zusätzlichen Stress im Hinblick auf DOC empfindlich zu machen, teils beide Nebennieren, teils die Schilddrüse entfernt wurden. Manche Tiere wurden ausserdem rauher Kälteeinwirkung ausgesetzt. Die Erzeugung der "Polyarthritiden" gelang um so glatter, wenn die Thyreoidea exstirpiert worden war. Nach Ansicht des Forschers fördert die Schilddrüsenentfernung deshalb die Gelenkentzündung, weil die Temperaturanpassung unter der besonderen Kontrolle dieser Hormondrüse steht, so daß deren Eliminierung sich für die Kälteeinwirkung zweifelsohne ungünstig auswirken muss. Bereits nach 10 Tagen wiesen die Ratten Rötungen und Schwellungen hauptsächlich an den Sprung-, aber vereinzelt auch an anderen Gelenken auf, während die Kontrolltiere keinerlei Veränderungen zeigten. Die am 26. Versuchstage durchgeführte histologische Untersuchung ergab bei der Mehrzahl der Albinoratten eine monohistiocytäre Myocarditis sowie nicht eitrige Polyarthritis mit Fibrin- und Zellexsudation in die Gelenkspalten und fibrineider Verquellung der Fibrillen mit Granulombildung im synovialen und periarticulären Gewebe. Die Infiltrate bestanden hauptsächlich aus kleinen Rundzellen und grossen Fibroblasten. Selye hat diese histologischen Veränderungen jenen von Fahr (80) bei der Synovitis rheumatica beschriebenen gleichgestellt und dem Rheumatismus zugerechnet. Es ergab die histologische Untersuchung bei sämtlichen Versuchstieren eine subakute nicht-eitrige Synovitis bzw. Periarthritis besonders der Hand- und Sprunggelenke. Daneben fanden sich in 8 Fällen generalisierte, entzündliche Gefäßprozesse im Sinne einer subakuten Periarteriitis und 6 Ratten zeigten eine interstitielle Myocarditis.

Im einzelnen ergab sich an den Gelenken folgender histologischer Befund: die Synovia war stark hyperämisch, ödematös und von einem mehrschichtigen fibrös belegten Mesothel überzogen. Die Gelenkspalten enthielten oft etwas serofibrinöses Exsudat. Ausgesprochen stark war die Exsudation ins synoviale und periarticuläre Bindegewebe, in Form teils diffuser, teils herdförmiger Rundzel-

leninfiltrate und verschiedener Typen mesenchymaler Zellen von histiozytären Charakter, Fibroblasten und Mastzellen. Die fortgeschritteneren Fälle zeigten neben aussergewöhnlich vermehrter Zottenbildung der Synovia eine starke Zunahme der zellulären Infiltrate bis zur eigentlichen geschlossenen Granulombildung. Ausserdem ließ sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Veränderungen an den Arterien und im Myocard feststellen.

Zum Vergleich sei noch angeführt, daß die typische Synovitis rheumatica mikroskopisch mehr oder weniger das gleiche Bild erkennen lässt. Die Synovia zeigt an den Zotten fibrinoide Umwandlung und Mehrschichtbildung des Oberflächenmesothels, Bildung von Granulationsgewebe mit Anhäufung von Lymphocyten und Wucherung von Bindegewebszellen. Dazu kommen noch herdförmige, entzündliche Veränderungen im periartikulären Bindegewebe. (89).

SELYE (240) hat später die von ihm zuerst erzielten Experimentalergebnisse bei der DOC-Arthritis in weiteren Versuchen ausgebaut. An einer künstlich erzeugten Formalinarthritis wurde nun das Verhalten der Hormone des Hypophysen-NNR-Systems studiert. Verwendet wurden Cortison und DOC einerseits und ATCH und ein ungereinigter HVL-Extrakt (LAPH) andererseits. Dabei kam es zu folgenden Ergebnissen:

- a. Einseitig nephrektomierte und durch erhöhte Kochsalzzufuhr sensibilisierte Ratten zeigten auf Formalin eine erhöhte entzündliche Reaktion, wenn sie mit DOC vorbehandelt waren.
- b. Nach Vorbehandlung mit Cortison oder Cortison und DOC reagierten adrenaletomierte Tiere auf Formaldehyd nur durch eine geringe, kurzdauernde Gelenkentzündung.
- c. Mit ACTH vorbehandelte Versuchstiere wiesen gleichfalls nur sehr geringe Reaktionen auf, auch wenn die Formalde-

hydinjektion bereits nach einer halben Stunde gegeben wurde. Über längere Zeit vorbehandelte Albinoratten zeigten zwar nach jeder Injektion eine leichte Reaktion, jedoch im Gegensatz zu den Kontrolltieren keine Kumulation und keinen Übergang zu chronisch-indurativen Gelenkveränderungen.

- d. Durch ungereinigte, den Faktor X enthaltende, wässrige HVL-Extrakte konnte die Formalinarthritis intensiviert werden.
- e. Wurden normale Ratten einem Stress ausgesetzt, wie Kälte, Lauftrommelbelastung, schmerzende Injektionen, so wiesen diese Tiere gegenüber den Kontrollen eine wesentlich geringere Reaktion auf die Formaldehyd-induzierte Arthritis auf, wahrscheinlich durch ACTH- und damit GC-Ausschüttung. Nach Abklingen der alarmierenden Stimulierung, gelegentlich auch trotz kontinuierlicher Fortführung der Stress-Belastung, kam es allerdings zu einer um so deutlicheren Intensivierung der Entzündungserscheinungen.

UEHLINGER (261) gelangen ähnliche Feststellungen. Die gleichzeitige Anwendung von DOC und Cortison bei nebennierenlosen Ratten, kann in der Regel die Entwicklung einer DOC-Arthritis verhindern, während die sukzessive Applikation von MC und GC keinen eindeutigen Cortisoneffekt auf die Experimentalarthritis ergibt. Auch von DUCOMMUN (62) wurde Cortison in seiner antiarthritischen Wirksamkeit auf die artificielle Gelenkentzündung bei Ratten getestet.

Alle vorhin angeführten experimentellen Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Entstehung, zumindest aber das Manifestwerden rheumatischer Prozesse auf einer Dysfunktion der NNR im Sinne einer übermäßig gesteigerten Produktion und Ausschüttung von 11-Desoysteroiden basieren könnte. Von Seiten der Morphologie lassen sich zwar schwerwiegende Einwände erheben. Sowohl GIBSON (97) als auch FASSBENDER (81) haben darauf hingewiesen, daß die arti-

ficiellen Arthritiden und Myocarditiden einen weitgehend unspezifischen Charakter tragen, indem es sich um eine diffuse histiocytär-lymphocytäre Entzündung handelt, die keineswegs dem rheumatischen Typ entspricht. Sofern man daher den Rheumatismus als Einheit im Sinne der histologischen Spezifität auffaßt, müßte die hormonale Rheumaätiologie grundsätzlich abgelehnt werden. Im allgemeinen dürfte aber eine rein morphologische Betrachtungsweise zur Erklärung der rheumatischen Entzündungsvorgänge nicht genügen, jedenfalls wirkt auch sie nicht vollkommen überzeugend.

Wichtiger erscheint jedoch die Frage, inwieweit das DOC oder die Desoxycorticoide schlechthin für die experimentellen Arthropathien verantwortlich zu machen sind. Hierüber geben ja die Versuche selbst eine eindeutige Antwort, so daß die ursächliche Bedeutung des DOC für die Experimentalergebnisse gesichert erscheint. Hinzu kommt, daß auch seitens der Klinik Erfahrungen vorliegen, die diese Ansicht bestätigen. So sah HEILMEYER (118) bei einem Fall von hypochlorämischer Urämie unter 200 mg DOC bei gleichzeitiger Kochsalzinfusion einen schweren Gelenkrheumatismus entstehen. KÖHLER und PENEW (156) weisen darauf hin, daß DOC in größeren Mengen arthritische Erscheinungen aktivieren kann und WEISSBECKER (274) verfügt sogar über mehrere Beobachtungen, bei denen normale DOC-Gaben zu akuten polyarthritischen Prozessen führten, die durch Cortison sofort zu kupieren waren. Der Behauptung von FÄHNDRIK und BENTELE (79), daß bei der üblichen Behandlung des Addison keine rheumatischen Reaktionen auftreten, obwohl bei dieser Krankheit weitgehend die gleichen Bedingungen vorherrschen wie bei den nebennierenlosen Versuchstieren, kann man verschiedene Publikationen (49) (50) (229) (239) (242) entgegenhalten, in denen echte polyarthritische Affektionen, cardiovasculäre Störungen und sogar die Etablierung Aschoffscher Knötchen in der Herzmuskulatur bei mehreren behandelten Addisonfällen beschrieben werden. Diese Beobachtungen stützen also sehr wohl die These von der hormonalen Dyskorrelation der NNR beim Rheumasyndrom, ebenso

wie sie von weiteren klinischen Untersuchungsergebnissen unterstrichen wird. WEISSBECKER (272) hat in zahlreichen Fällen die 11-Oxy- und 11-Desoxycorticoid-Ausscheidung im Harn vor, während und nach ACTH-Applikation untersucht und dabei festgestellt, daß die DOC-Fraktion, verglichen mit der Norm, bei Rheumatikern gegenüber den GC relativ erhöht ist. Eindeutig ist ferner der viel stärkere Anstieg der Cortisonfraktion unter ACTH-Behandlung, wobei nach Abklingen der Hypophysenhormon-Einwirkung sich wieder ein Anstieg der 11-Desoxycortisone einstellt.

Was ergibt nun die Klinik der antirheumatischen Cortisontherapie?

HENCH, KENDALL, SLOCUMB und POLLEY (125) veröffentlichten 1949 ihre ersten Erfahrungen über die Cortisontherapie bei rheumatischen Gelenkerkrankungen. Als erster wurden einer jungen Frau, die seit über vier Jahren an einer schweren primär-chronischen Polyarthrititis litt, täglich 100 mg Cortison intraglutäal injiziert. Innerhalb von drei Tagen bildeten sich alle muskulären und arthritischen Versteifungen und nach einer Woche alle Beschwerden und Bewegungseinschränkungen sowie die Gelenkschwellungen zurück. Eine transitorische Verminderung der Tagesdosis auf 50 mg Cortison brachte eine teilweise Rückkehr der Krankheitserscheinungen. Noch deutlicher zeigte sich dieser Behandlungserfolg bei den übrigen Patienten mit oft sehr ausgeprägten arthropathischen Veränderungen, denen als Anfangsdosis 300 mg Cortison pro die injiziert wurden. Bereits nach wenigen Stunden machte sich die Hormonwirkung bemerkbar. Nach höchstens 10 Tagen verschwanden alle arthritischen Erscheinungen, während die Temperatur und die Blutsenkung sich normalisierten, ebenso die Leukocytenzahl und die Viskosität der Gelenksynovia. Besonders auffällig war eine Euphorie, die oft über die somatische Besserung hinausging.

B o l a n d und H e a d l e y (27) fanden in eigenen klinischen Versuchen die obigen Ergebnisse im wesentlichen bestätigt. Bei fünf Kranken mit erheblicher primär-chronischer Polyarthrit (rheumatoider Arthritis), die am ersten Tag mit 300 mg und dann sieben Tage lang täglich mit 100 mg Cortison i.v. behandelt wurden, konnte in jedem Fall eine dramatische Besserung mit Rückgang der Gelenkschwellungen, Sistieren der Schmerzen, Besserung der Beweglichkeit sowie Normalisierung des Blutbildes und der Blutsenkung beobachtet werden. Absetzen der Hormongaben bewirkte bei allen Patienten früher oder später ein Rezidiv, was vielfach auch von anderen bestätigt wurde (42). Daraus schlossen die Autoren, daß es sich hierbei um eine echte Substitutionstherapie handeln muß. Bei drei anderen Kranken mit weniger schwerer rheumatischer Arthritis war die Reaktion auf tägliche Mengen von 50 mg Cortison im ganzen entsprechend, jedoch erschien der Krankheitsprozess bei dieser Dosierung nicht völlig beherrscht. Gaben von 50 mg jeden zweiten Tag verabreicht, erwiesen sich als wirkungslos.

H e n c h kommt auf Grund seiner Erfahrungen, die er bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Cortison gesammelt hat, zu der Ansicht, daß bei 95% der Kranken innerhalb weniger Tage eine wesentliche Besserung der Symptome erzielt werden kann. Das Maximum der subjektiven Besserung tritt etwa 8 Tage nach Behandlungsbeginn ein, das der objektiven ungefähr nach 3 Wochen und das der Gesamtremission, unter Berücksichtigung aller klinischen und biochemischen Konsequenzen, in 2-3 Monaten. Die physische und psychische Leistungsfähigkeit der Patienten erfährt eine rapide Steigerung, das Fieber verschwindet gewöhnlich und die Rheumaknötchen gehen zurück. Beugekontrakturen werden in Abhängigkeit von den vorliegenden anatomischen Veränderungen bei 68% im Laufe von 3—21 Tagen beseitigt und bei 32% wesentlich gebessert. Selbst Kontrakturen, die bereits 2-3 Jahre bestanden, wurden völlig behoben. Nach Absetzen der Behandlung kehrten die Symptome in den meisten Fällen, jedoch nicht in allen, innerhalb 2-4 Wochen wieder zurück. Insgesamt konnte bei 60% eine fast völlige temporäre Eliminierung der rheumatischen

Symptome erzielt werden, eine 75-90%ige Besserung bei den übrigen Patienten. Nur in ganz wenigen Fällen waren die erzielten Remissionen geringer. Biopsische Untersuchungen der Synovia zeigten einen Rückgang der lymphocytären und plasmacellulären Zellinfiltration, der Fibrinablagerungen, der Nekrosen und des Oedems. Niemals wurde jedoch eine völlige Normalisierung des histologischen Bildes erreicht.

Wesentlich für den zu erzielenden Effekt, die Dauer des Erfolges, sowie für die Vermeidung von Nebenerscheinungen scheint die Dosierung des verabreichten Cortisons zu sein, wie aus den Therapieberichten zu entnehmen ist. Die von K e n d a l l (151) an der Mayo-Klinik bei 100 Patienten mit primär-chronischer Polyarthrit durchgeführten Untersuchungen haben ergeben, daß durch eine orale Cortisontherapie bei 72% eine wesentliche, bei 39% eine deutliche und bei 34% eine mässige Besserung erreicht werden kann. Die Initialdosis betrug 200 mg täglich bei 4%, 100 mg bei 67%, 75 mg bei 8%, 50 mg bei 20% und 37,5 mg bei 1%. Unter dieser Behandlung trat eine Besserung der Beschwerden innerhalb 2-14 Tagen auf. Die Reduzierung auf die Erhaltungsdosis musste allmählich erfolgen, wobei für die Verringerung der Hormongaben und zeitlichen Applikationsperioden die subjektiven Symptome maßgeblich waren. Als tägliche Erhaltungsgaben waren 75-100 mg bei 29% und 25-62,5 mg bei 71% erforderlich. Eine Unterbrechung der Therapie wurde bis dahin nur bei 11 Patienten versucht. Bei 9 von diesen kam es daraufhin zu einer schnellen Verschlechterung. Bei 46% konnte die Behandlung ohne irgendwelche Nebenwirkungen durchgeführt werden, während bei 54% gewisse Nebenerscheinungen erkennbar waren. Aus diesem Grunde musste deshalb die Dosierung in manchen Fällen reduziert werden. Eine Unterbrechung der Therapie war jedoch nicht erforderlich.

Gleiche Erfolge berichten W e s t und N e w n s (277), ferner B o l a n d und H e a d l e y (28) über die Ergebnisse einer Cortison-Dauerbehandlung bei 42 Arthritikern.

Aus den bisher mit Cortison bei der Polyarthrititis gewonnenen Erfahrungen ergibt sich als wichtigstes Problem, wie man die mit diesem Inkret erzielte Besserung auf die Dauer aufrecht erhalten kann, ohne das endokrine Gleichgewicht der Kranken zu stören. Einfaches Absetzen der Hormontherapie macht den bereits erzielten Erfolg grösstenteils wieder zunichte. Wie F r e y b e r g und Mitarbeiter (92) feststellen konnten, hat sich dabei als zweckmässig herausgestellt, die Dosis so weit zu verringern, daß eben noch eine "Suboptimale" antirheumatische Wirkung erzielt wird. Die meisten Fälle benötigen als Erhaltungsdosis nicht mehr als 3--4 Injektionen von je 100 mg Cortison in der Woche.

Wie Cortison so wirkt auch gereinigtes ACTH in der gleichen dramatischen Weise auf das rheumatische Geschehen ein. Allerdings ist der damit zu erzielende therapeutische Effekt abhängig von der Reaktionsfähigkeit der NNR, was in manchen Fällen bisweilen zu weniger befriedigenden Ergebnissen führt (91).

H e n c h (125) hat erstmals darauf hingewiesen, daß nach Absetzen des ACTH innerhalb von 2-4 Tagen die Krankheitserscheinungen im alten Umfang, teilweise sogar stärker, wieder auftreten, was auch von anderen Autoren (52) (249) (250) bestätigt wurde. Auch der Versuch einer Dauertherapie mit minimalen ACTH-Dosen von 6 mal 2 mg täglich, um die durch anfänglich hohe Hormonmengen erzielten Besserungen zu erhalten, scheiterte. Es kam nämlich in fast allen so behandelten Fällen nach 4-7 Wochen zu Rezidiven (101).

Ein anderer Weg in der ACTH-Therapie des primär-chronischen Gelenkrheumatismus wurde von F e l l i n g e r (82) (83) eingeschlagen, indem er an über 300 Patienten eine Hypophysenimplantation vornahm. Bereits 1-2 Stunden nach der Operation trat eine Besserung der Beschwerden ein, die in der Mehrzahl der Fälle 1-2, nicht selten aber auch 6-8 Tage anhielt. Ja sogar Dauererfolge sollen angeblich gesehen worden sein. Nach Abklingen der Hy-

pophyseneinwirkung mußte die Implantation wiederholt werden.

Bei der kritischen Überprüfung der Behandlungserfolge mit Cortison und ACTH fällt am meisten auf, daß die Wirkung dieser Hormone durch drei Charakteristika gekennzeichnet ist, nämlich

1. durch die Bestimmtheit und Regelmäßigkeit mit welcher sich der antirheumatische Effekt manifestiert,
2. durch die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes und
3. durch den erheblichen Grad der Besserung der bestehenden arthritischen Beschwerden.

Nach den vorliegenden klinischen Erfahrungen kann also sowohl Cortison als auch ACTH beide Phasen dieses Geschehens günstig beeinflussen, ohne jedoch eine völlige Normalisierung des histologischen Bildes zu erreichen. Dieser Umstand gibt den ersten Anlaß zu der Vermutung, daß dem Cortison keine ätiotrope, sondern lediglich eine symptomatische Wirkung zugesprochen werden könne, indem das NNR-Hormon vermutlich nur in den pathogenetischen Mechanismus des rheumatischen Geschehens eingreift. Vielleicht weist auch die Tatsache, daß zahlreiche andere Krankheiten einer Beeinflussung durch Cortison unterliegen (213) in die gleiche Richtung.

Wirkungsmäßig betrachtet steht ACTH hinter Cortison in der Beeinflussung des Rheumas keinesfalls zurück, nur ist die individuelle Ansprechbarkeit auf das HVL-Hormon sehr wechselnd, was zweifelsohne von der Funktionstüchtigkeit des Rindenorgans abhängt, liegt doch bei überschwelliger Dosis vorwiegend eine Cortisonwirkung vor. Da das ACTH, im Gegensatz zu Cortison zu einer Hypertrophie der NNR führt, mithin den physiologischen Vorgang nachahmt, sollte man eher dazu geneigt sein, dieser Therapie den Vorzug zu geben. Da aber die Cortisonausscheidung nach Absetzen des ACTH oder nach Abklingen der ACTH-Wirksamkeit fast schlagartig zurückgeht, dürfte dieser Vorteil nur ein scheinbarer sein.

Das Cortison zeigt die Schattenseiten jeder Substitutionstherapie; es bringt das noch restlich funktionierende System zum Erlöschen und wirkt nur solange man es gibt. Bei der erforderlichen langfristigen Cortisonbehandlung muß nämlich mit einer weitgehenden Unterdrückung der NNR-Funktion der Kranken gerechnet werden, obwohl auch Fälle beschrieben sind, wo es selbst nach einer einjährigen Behandlung zu keinen morphologisch erkennbaren Veränderungen an der Rinde gekommen war (277). Diese Hemmung, die sich in einer Atrophie äußert, könnte als Erklärung für das Auftreten der Rezidive herangezogen werden. Ob dabei auch die Verarmung der NNR an Vitamin C, welches für die Synthetisierung der Corticoid-Hormone notwendig ist, oder eine corticogene Hyperthyreose eine Rolle spielen, kann nur vermutet werden. Um einer weitgehenden Atrophie des Rindenorgans vorzubeugen, wurde von Hench zwischen Cortison und ACTH eine alternierende Behandlung oder gleichzeitige Applikation niedriger Dosen vorgeschlagen. Ein endgültiges Urteil darüber abzugeben wäre verfrüht, denn die diesbezüglichen Erfahrungen sind noch recht spärlich.

Corticoide und Antigen-Antikörperreaktion.

Im Vordergrund des rheumatischen Geschehens steht, gemäß den morphologischen Erkenntnissen, eine Permeabilitätssteigerung der Kapillaren.(77). Hartmann (116) stellt diese Störung in ursächliche Beziehung zum Dyscorticismus der NNR, während Westphal (278) eine primäre Zellensensibilisierung postuliert, aus der wieder die Veränderung der Zelloberflächenspannung resultieren soll. Dem folgt dann auf Grund fermentativer Vorgänge der Entzündungsprozess als sekundärer Reiz, woraus sich wieder eine so hochgradige Reaktionsbereitschaft ableitet, daß z.B. schon Mengen von 0,1-1gr.von hochgereinigten Polysacchariden aus gram-negativen Keimen den Anlaß zu starken, lokal-hyperergischen Entzündungsreaktionen geben können. Damit dürfte aber auf den Zusammenhang zwischen rheumatischem und allergischem Geschehen hingewiesen worden sein.

Was das allergische Geschehen im allgemeinen betrifft, so ist es charakterisiert durch die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper, welche an verschiedenen Organen oder Organsystemen zu bestimmten funktionellen oder morphologischen Veränderungen führt. Die Vereinigung von Antigen und Antikörper ergibt dabei die Voraussetzung für den Ablauf einer allergisch bedingten Erkrankung. Wie Meier und Gross (187) zutreffend bemerken, können die durch diesen Primärvorgang induzierten Funktionsstörungen und morphologischen Veränderungen weitgehend variieren und sich je nach Art der Freisetzung des auslösenden Agens, das nach Rackemann (218) allenfalls das Histamin ist, und nach dem Ort der Einwirkung oder der Disposition bestimmter Gewebe in verschiedener Weise manifestieren. Allerdings dürften viele der heute als allergisch bezeichneten Krankheitsbilder, darunter wohl auch der Rheumatismus, sich nicht allein auf diese Ätiologie beschränken, sondern vielmehr auch auf eine andere Art zur Auslösung gelangen. Oder aber sie könnten allergisch bedingt sein, jedoch keineswegs ausschließlich als allergische Erkrankungen angesehen werden. Für die vorliegenden Betrachtungen ergibt sich somit die Notwendigkeit alle damit in Zusammenhang auftauchenden Fragen aufeinander abzustimmen. Das Hauptinteresse gilt dabei der Relation zwischen NNR-Funktion, allergischem Geschehen und Rheumasyndrom.

Wie aus den Untersuchungen von Dale (47) hervorgeht, ist die Histaminsensibilität epinephrektomierter Katzen stark erhöht, genau so wie nach den Beobachtungen von Kepinow (152) sich das nebennierenlose Meerschweinchen gegenüber dem anaphylaktischen Schock empfindlicher erweist als das Normaltier. Diese Experimentalbefunde konnten auch von Banting und Gairns (7), Noble und Collip (201) und noch anderen Autoren (211)(226)(282)(285) mehrfach bestätigt werden. Dabei zeigte es sich, daß dem Ausfall der NNR hinsichtlich der Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber Histamin eine größere Bedeutung zukommt als dem NNM. In Anbetracht dieser Tatsache erhebt sich die Frage, ob die Verminderung

der Widerstandsfähigkeit des rindeninsuffizienten Organismus gegenüber Histamin lediglich als Ausdruck einer allgemein abgeschwächten Resistenz zu bewerten ist oder ob durch das Sistieren der Rindenhormonproduktion der Ablauf des allergischen Geschehens in bestimmter Weise verändert wird.

Karady, Rose, und Browne (147) (227) beobachteten, daß beim nebennierenlosen Tier der Histaminasegehalt der Gewebe stark absinkt, was zu einer erheblichen Unfähigkeit der Histaminiaktivierung führt. Daher konnten auch Marshall (177) und Wilson (282) nach Adrenalektomie einen Anstieg der Histaminkonzentration im Tierkörper feststellen.

Es hat somit den Anschein, daß für die Entstehung allergischer Prozesse neben einer Insuffizienz des Abwehrmechanismus auch eine Störung im Histaminstoffwechsel verantwortlich zu machen ist, welche ihrerseits, soweit dies aus den obigen Versuchen hervorgeht, mit einer Dysfunktion der NNR zusammenhängen dürfte. Offen bleibt indessen die Frage, ob die allergischen Symptome durch Vermehrung des Histamins oder durch eine geänderte Reaktion des Organismus auf eine normale Quantität von Histamin ausgelöst werden.

Falls nun dem Histamin tatsächlich eine maßgebende Rolle beim rheumatischen Geschehen, als dem Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Reaktionslage eines sensibilisierten Organismus zufällt, so ist hinsichtlich des antirheumatischen Cortison- und ACTH-Effektes an eine Antihistaminwirkung dieser Hormone zu denken. Gleichzeitig ist man auf Grund dieser Tatsache geneigt die Auslösung des Rheumasyndroms mit einer GC-Insuffizienz in Zusammenhang zu bringen.

Am Normaltier lassen sich indessen weder die Histamintoxizität (138), noch der anaphylaktische Schock (86) (93) (115) mit Sicher-

heit durch Cortison oder ACTH beeinflussen. Von Buttle (32) wurde allerdings darauf hingewiesen, daß ACTH diese Fähigkeit besitzt. Indessen bedarf diese Mitteilung noch der Nachprüfung. Sofern also funktionstüchtige Nebennieren vorliegen, könnten dem Cortison und ACTH keine direkten Antihistamineigenschaften zugesprochen werden, wird doch auch die Freisetzung von Histamin im Verlauf der Antigen-Antikörperreaktion durch die beiden Hormone nicht gehemmt. (35). Wenn durch Cortison und das entsprechende Hormon des HVL trotzdem eine gegen die allergische Entzündung gerichtete Wirkung erzielt werden kann, so dürfte dieser Effekt sicher nicht als spezifisch-antallergisch aufgefaßt werden, sondern im wesentlichen auf allgemein entzündungshemmende Potenzen der beiden Wirkstoffe zurückzuführen sein.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß die von Doby (56) und Velasco (265) mitgeteilten Befunde, wonach DOC oder auch Rindenextrakte (284) die Erscheinungen der Histaminvergiftung beim Normaltier abschwächen sollen von mehreren anderen Forschern (54) (104) (164) nicht bestätigt werden konnten, was auch durchaus im Einklang mit den bisher angestellten Überlegungen steht. Anders liegen dagegen die Verhältnisse beim nebennierenlosen Tier. Wie nämlich Gross (104) nachweisen konnte, läßt sich die Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber Histamin im Experiment durch DOC zwar nicht vollständig, jedoch weitgehend normalisieren. Es gelingt aber keinesfalls lediglich mit DOC behandelte epinephrektomierte Tiere in gleicher Weise wie Normaltiere zu schützen. Nünmehr konnte Haefeli (111) zeigen, daß am nebennierenlosen Meer-schweinchen der anaphylaktische Schock in annähernd gleicher Weise wie beim Normaltier unterdrückt werden kann, wenn die Tiere statt mit DOC mit Cortison behandelt werden. Diese Feststellung stimmt mit den Befunden überein, die Dougherty (57) an Mäusen erheben konnte. Im Gegensatz zu DOC ist also Cortison in der Lage die Widerstandsfähigkeit des nebenierenlosen Versuchstieres gegenüber dem anaphylaktischen Schock und der Histamintoxizität weitgehend

zu normalisieren. Wahrscheinlich dürfte dies auch bei einer Rindeninsuffizienz der Fall sein.

Außer für diese Änderung der Histaminempfindlichkeit im negativen und positiven Sinne, könnte die NNR hinsichtlich des rheumatisch-allergischen Geschehens, auch noch in anderer Hinsicht von Bedeutung sein. Dabei ist hauptsächlich an eine Beeinflussung der Antigen-Antikörperreaktion zu denken. Von White (279) (280) und Dougherty (58) (60) wird eine Wirkung von Cortison und ACTH auf die Bildung von Antikörpern angenommen. In umfangreichen Tierexperimenten wollen diese Forscher festgestellt haben, daß sowohl ACTH als auch die Corticoide einen lymphoplastischen Effekt erkennen lassen und dadurch eine Erhöhung der für die Antikörperbildung so wichtigen Gamma-Globuline im Plasma bewirken sollen. Indessen läßt sich auf Grund der von Berthrong und dessen Mitarbeitern (20) angestellten Beobachtungen sagen, daß der "antiallergische Effekt" des Cortison mit einer Wirkung auf die Antikörperbildung nicht parallel verläuft. Verschiedene Autoren (25) (148) (198) (253) fanden sogar die Menge der unter einem ACTH- oder Cortison-Reiz gebildeten Antikörper eher leicht vermindert als vermehrt, bzw. blieb der Antikörpertiter normal. Eisen (72) konnte zwar die Abnahme des lymphatischen Gewebes nach ACTH-Injektionen bestätigen, jedoch an sensibilisierten Tieren keinen gleichwertigen Anstieg des Antikörper- bzw. Gamma-Globulin-Gehaltes nachweisen. Dasselbe fand auch Mason (178), während Germuth und Ottinger (96) den Nachweis erbrachten, daß es mit Cortison und ACTH gelingt den Antikörpertiter beim sensibilisierten Kaninchen zu senken. Auch Dameshek (48), Björneboe (23) und Fischel (87) (88) berichten über eine weitgehende Antigen-Antikörperreaktion durch Cortison.

Auf Grund dieser Feststellungen kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß NNR und Hypophyse von großem, wenn auch vorläufig nicht in allen ihren Zusammenhängen geklärtem Einfluß auf

das allergische Geschehen beim Rheumatismus sind. Fest steht, daß die Lymphocytenbewegung und damit die immunologische Abwehrfunktion des Organismus unter der Kontrolle der beiden endokrinen Drüsen steht. Man könnte sich vorstellen, daß das Cortison und ACTH die vorhandenen Antikörper des spezifischen Antigens wegfangen, wozu sie als Haptene befähigt wären, so daß nun neu in Erscheinung tretende Antigene keinen Reaktionspartner mehr vorfinden und die Krankheit sich so zeitweise bessert oder gar ausheilt. Oder aber es könnte das Gleichgewicht im Corticoidstoffwechsel irgendwie gestört sein, so daß mit einer veränderten Reaktionsbereitschaft und Bildung von Antikörpern gerechnet werden müßte. Zur Erklärung der toxischen DOC-Wirkung ließe sich darauf hinweisen, daß es einmal durch wiederholte parenterale Gamma-Globulinzufuhr möglich ist rheumatische Entzündungen auszulösen, und daß zum anderen nicht nur die oxydierten, sondern auch die desoxydierten Corticoide eine starke lymphoklastische Wirkung besitzen (262). Die bei der Verschiebung des Mineralo-Glucocorticoid-Quotienten durch DOC vermittelte starke Lymphoklasie würde somit zu einer wiederholten Vermehrung der Gamma-Globuline im Serum, zur Bildung von Antikörpern und schließlich zur mesenchymalen Antigen-Antikörperreaktion führen. Andererseits muß aber auch die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß das DOC einen Halbantigencharakter tragen und somit sensibilisieren könnte. Die Antigen-Antikörperreaktion dürfte dabei vielleicht nur die Rolle eines "Stress" spielen und somit auf dem Weg über HVL und NNR den Rheumatismus erzeugen. Die Tatsache, daß DOC bei intakten Ratten eine inkonstantere und schwächere Reaktion als bei adrenaletomierten Tieren hervorruft, wie dies aus den Versuchen von P i r o z y n s k i (214) zu entnehmen ist, wäre so zu deuten, daß hierbei die entgiftende Wirkung der Eigensekretion an Cortison eine Rolle spielt. Dafür spräche auch der Umstand, daß es sich nach subcutaner Injektion von ACTH und Cortison bei der Maus für die Dauer für einige Stunden zu einem Stillstand der Zellkernteilung in der Haut kommt (102). In Analogie dazu liesse sich die nach ACTH- und 11-Oxysteroid-Applikation auftretende Involution des lymph-

tischen Gewebes als direkte Hemmung der Produktion von Lymphocyten vermuten. Mit der Mitosehemmung der Antikörperbildner des RES dürfte aber die Antigen-Antikörperreaktion im Gewebe und die Entstehung allergisch-entzündlicher Prozesse geschwächt oder unterdrückt werden.

Corticoide und Hyaluronsäure - Hyaluronidase - System.

Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß unabhängig von der Ätiologie rheumatischer Gelenkerkrankungen die Permeabilität der Kapillaren, der Synovialmembran und des umgebenden Bindegewebes verändert ist und zwar im Sinne einer gesteigerten Durchlässigkeit. E b e r t (69) und M e n k i n (192) erklären nun die für die Behandlung von Rheumatikern so grundlegende Eigenschaft des Cortison bzw. ACTH die entzündliche Reaktion des Mesenchyms zu hemmen, durch die Normalisierung der gestörten Permeabilität der Kapillaren, bzw. durch die Blockierung der Hyaluronidasewirkung. Demnach wäre bei den Arthropathien rheumatischer Genese eine Beteiligung des sogenannten Hyaluronsäure - Hyaluronidase - System anzunehmen.

Die Hyaluronsäure (H. s.) ist ein saures Mucopolysaccharid, das sich aus Grundmolekülen von je einem Molekül Glukuronsäure und Acetylglukosamin zusammensetzt (195) und an Proteine gebunden im Organismus sehr weit verbreitet ist, indem es den Hauptbestandteil der Bindegewebsgrundsubstanzen bildet (19) (160). In größerer Konzentration findet sie sich im Glaskörper des Auges und in der Gallerte des Nabelstranges. Auch die Viskosität der Synovialflüssigkeit beruht auf ihrem Gehalt an H. s., ebenso wie sich diese vor allem an der Bildung der Gallerte und Kittsubstanz beteiligt, welche die Zwischenzellräume der Subcutis und verschiedener Epithelialer Organe füllen.

Diese interfibrillären und intercellulären H. s-Gele der Gewebe werden durch ein mucolytisches Ferment, der Hyaluronidase (H. ase) zur Lösung gebracht. Mc. C l e a n (183) (184) und D u r a n - R e y n a l s (64) (65) haben als erste erkannt, daß in den Restis der Säugetiere ein diffusionssteigernder Faktor vorhanden ist, der die Permeabilität des Bindegewebes beträchtlich zu erhöhen vermag. Wasser und in ihm gelöste Stoffe verbreiten sich im Gewebe nach Zusatz von Hodenextrakten, welche den "Spreading-factor" enthalten, weit rascher als normal (133). Spätere Untersuchungen haben gezeigt, daß derartige diffusionssteigernde Faktoren auch in malignen Geschwülsten gebildet werden (29) (68) und ebenso in verschiedenen pathogenen Bakterienarten (68), im Schlangengift (66), im Milzgewebe (169) und in den Köpfen der Blutegehn (39) enthalten sind.

C h a i n und D u t h i e (36) (37) konnten den Spreading factor als Enzym identifizieren und gaben ihm den Namen Hyaluronidase. M a n o z z i - T o r r i n t (173) beobachtete nun, daß Schnitte der Nabelschnur, in der reichlich H. s. vorhanden ist, mit Toluidinblau metachromatisch violett angefärbt werden und daß sich diese Metachromasie nicht zeigt, wenn man mit einer H. ase-Lösung vorbehandelt. Daraus folgert der Autor, daß die die Metachromasie zeigenden Substanzen von H. ase angegriffen und zerstört werden. Diese Stoffe können aber nur H. s. sein.

Nach T u r t u r (260) ermöglicht die mucynolytische Wirkung der H. ase eine rasch einsetzende Viskositätssenkung der gelförmigen Bindegewebskittsubstanzen und bedingt dadurch eine Permeabilitäts erleichterung für Flüssigkeiten (Spreading effect), die sich auch auf die Kapillaren erstreckt. Der diffusionssteigernde Effekt beruht dabei auf einer Depolymerisierung und Hydrolysat ion der H. s. (6) (113) (121).

Was die Permeabilitätssteigerung durch Hyaluronidase betrifft, so konnte diese von B a r t e l h e i m e r (11) durch einen besonders eindrucksvollen Versuch nachgewiesen werden. Auf der Grund-

fläche einer Cantharidenblase lässt sich durch Anwendung von Unterdruck fortlaufend Gewebssaft gewinnen. Durch Unterspritzung des Blasengrundes mit H.ase-Lösung kann nun die so zu gewinnende Flüssigkeitsmenge regelmässig auf das 2-4 fache gesteigert werden.

Die in dieser Abhandlung aufgeworfenen Fragen erheischen nunmehr eine eingehende Untersuchung der Beziehungen der H.ase zur Kapillarpermeabilität, sowie zum allergischen Geschehen und zur Pathogenese des Rheumatismus.

Während die Kapillarwand normalerweise Wasser und in ihm gelöste kleinmolekulare Stoffe leicht diffundieren lässt, können große Proteinmoleküle nur sehr langsam hindurchwandern. Diese Fähigkeit der Kapillaren als Proteinfilter zu wirken scheint, wie aus zahlreichen Untersuchungen der Kapillarkapazität der H.ase hervorgeht, an das Vorhandensein einer Mucopolysaccharidschicht an der Außenseite der Kapillarwand gebunden zu sein, die somit in direktem Zusammenhang mit den interfibrillären H. s. -Gelen des Bindegewebes und denen der intercellulärräume der epithelialen Organe steht. Werden nun diese die Kapillarwandungen umhüllenden Polysaccharidgele durch eine gesteigerte H.ase-Aktivität abgebaut, so resultiert daraus eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren, wodurch es infolge des Übertrittes größerer Proteinmengen ins umgebende Gewebe zu einem lokalen oder generalisierten Oedem kommen kann. So konnten durch intravenöse Injektionen von H.ase-Präparaten im Tierversuch mächtige Oedeme ausgelöst werden (76).

Im Hinblick auf die Histaminbeteiligung bei den allergischen und rheumatischen Entzündungen interessiert hier besonders die gegenseitige Beeinflussung von H.ase und Histamin. Mayer, Pocholaty und Stanton (182) fanden, daß die H.ase einerseits die Intensität allergischer Hautreaktionen steigert, daß andererseits aber auch die H.asemenge während der allergischen Prozesse in der Haut und den anderen Geweben vermehrt ist.

Was die Beziehungen der H.ase zum Rheumatismus betrifft, so beobachtete Guerra (109) (110), daß der Spreading-Faktor, wenn er gemeinsam mit Farbstoffen in die Haut von Rheumatikern injiziert wird, zu einer enormen Ausbreitung der Farblösungen und zu lokalen Oedemen führt. Auch R i m i n g t o n (224) konnte bei Rheumapatienten eine Steigerung der H.aseaktivität erkennen. Obwohl J o n e s (140) behauptet, es lägen keine genügenden Beweise dafür vor, daß die H.ase ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der rheumatischen Erkrankungen sei, könnte gemäss den obigen Befunden beim Rheumatismus trotzdem eine pathologische Verschiebung des H.s - H.ase-Gleichgewichtes bestehen, wobei die Ausbreitung des rheumatischen Prozesses im mesenchymalen Gewebe durch die Vernichtung seiner Schutzvorrichtungen bedingt wäre, d.h. infolge des Abbaues der H.s. durch die H.ase. Wichtig erscheint dabei die Klärung der Frage wie es zur Störung des H.s.-H.ase-Gleichgewichtes kommt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, daß bei den Arthropathien rheumatischer Genese mit Sicherheit eine Beteiligung des Hs. - H.ase-Systems anzunehmen ist. Die These, wonach beim Rheumatismus das H.s-H.asegleichgewicht im mesenchymalen Gewebe der Gelenke zerstört ist, und zwar infolge einer gesteigerten H.aseaktivität, die vermutlich aus dem Nachlassen der Cortison-Hemmung infolge verminderter Ausschüttung der partiell- oder totalinsuffizienten NNR resultiert, gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit. Dyscorticismus, Dysfermentie und Dysproteinämie wären demnach die drei Charakteristika, welche die biochemische Situation der rheumatischen Gelenkprozesse kennzeichnen. Ungeklärt erscheint dabei noch, in welcher Weise Cortison und ACTH die H.asewirkung hemmen. Neben einer aktiven Einflussnahme auf die Polymerisation der Mucopolysaccharide der Bindegewebsgrundsubstanzen, könnte auch noch die Beeinflussung der Entstehung von spezifischen und unspezifischen Antihyaluronidasen, mit und ohne Antikörpercharakter, im Serum in Frage kommen, wurde doch bei exsudativen rheumatischen Prozessen eine signifikante Erhöhung solcher Hemmungsstoffe gefunden (98) (219). Nach den von

Di Caprio (55) durchgeführten Untersuchungen dürfte es dabei äusserst unwahrscheinlich sein, daß einem Streptokokken-H.ase-Anti-H.ase-System in der Pathogenese des Rheumatismus eine wesentliche Bedeutung zukommt, mithin auch die These von der infektiösen Entstehung des Rheumas viel an Beweiskraft verliert.

Nebennierenrinde und Ablauf entzündlicher Reaktionen.

Gemäss den Ausführungen von Ducommun (63) führt die subcutane Injektion von sterilem Terpentin bei Ratten zu einer Abzeßbildung, deren erste Phase durch das klassische Bild der Entzündung charakterisiert ist und deren zweites Stadium die Entwicklung eines typischen Granulationsgewebes zeigt. Wird dabei zu gleicher Zeit Cortison oder ACTH verabfolgt, so erfährt diese entzündliche Gewebsreaktion weitgehende Veränderungen und zwar in dem Sinne, daß der anfängliche Entzündungsvorgang weniger deutlich hervortritt und das Begleitoedem minder betont erscheint. Ebenso werden auch das Auftreten von Granulationsgewebe und die celluläre Organisation hinausgezögert. So kommt es, daß die Entzündungsintensität durch Cortison eine deutliche Verringerung erfährt, wogegen durch DOC eine starke Akzentuierung erzielt werden kann.

Als erstem gelang ja Selye (240) der Nachweis der entzündungshemmenden Wirkung von Cortison in seinen Experimenten mit Formalininjektionen bei Ratten. Heilmeyer (120) konnte an Patienten, denen er vorher und auch während einer Cortisontherapie 0,1 ccm einer 1%igen Formalinlösung unter die Haut des Unterarms spritzte, ebenfalls eine deutliche Verminderung des Entzündungshofs beobachten.

Auch Meier, Gross und Desaulles (188), die die Wirkung von Rindenhormonen im Hinblick auf die Beeinflussung ver-

schiedener Einzelfaktoren des Entzündungsvorganges untersucht hatten, fanden, daß Cortison auf alle diese Reaktionen am normalen und epinephrektomierten Tier sowohl bei lokaler als auch bei allgemeiner Anwendung hemmend wirkt, wobei eine ganze Reihe formal heterogener entzündlicher Effekte in der gleichen Weise beeinflusst werden. Die Allgemeinwirkung von DOC soll fördern oder hemmend sein, indem vermutlich gewisse Abwandlungsprodukte dieses Hormons auftreten können und dabei eine Rolle spielen dürften.

Hinsichtlich der Verhältnisse bei den rheumatischen Arthropathien wäre auf Grund zahlreicher experimenteller und klinischer Beobachtungen über die lokale Wirkung von Cortison schon rein theoretisch eine günstige therapeutische Einflussnahme auf die entzündlichen Veränderungen in der Synovialis zu erwarten.

R i n g (21), J o n e s und M e y e r (141) sowie zahlreiche andere Autoren (135) (215) beschrieben die schlechte Heilungstendenz offener Wunden und Frakturen unter Cortisonwirkung. Die von R a - g a n (217) durchgeführten experimentellen Untersuchungen, wobei an Kaninchen Hautwunden an beiden Ohren gesetzt wurden, ergaben bei Cortisontieren histologisch nur ein gering ausgebildeten Gefäße. Bei Ausdehnung derartiger Versuche auf die Synovialis konnte von H e n c h (124) auch hier eine deutliche Unterdrückung der entzündlichen Infiltrationen von Synovialzotten nach Cortisonmedikamenten festgestellt werden. In dieselbe Richtung weist auch die Beobachtung, daß es nach einer entsprechenden Hormontherapie bei der rheumatischen Arthritis zu einem Absinken der Zellzahl in der Synovialflüssigkeit kommt (40).

Das von K l i n g e beschriebene rheumatoide Knötchen lässt drei Zonen erkennen: die zentrale Nekrose und fibrinoide Degeneration, die intermediäre Zone mit palisadenartigen Histiocyten, jugendlichen Fibroblasten und Infiltration kleiner Rundzellen und die äussere Zone aus Bindegewebe mit zahlreichen, in verschiedener Weise

veränderten Gefäßen. Nach den Feststellungen von H u n t und B l a n c h a r d (136) werden diese Knötchen unter einer Behandlung mit Cortison oder ACTH weicher, schrumpfen ein, verschwinden aber nicht vollständig. Histologisch wird eine Abnahme des mucinösen Oedems der Grundsubstanz und eine Hemmung der fibrinoiden Degeneration in der Zentralzone erkennbar. In der Intermediärschicht geht die Proliferation der Mesenchymzellen deutlich zurück. In der Randzone zeigen sich dagegen keine Veränderungen. Nach Absetzen der Cortisonbehandlung bilden sich die Knötchen wieder wie zuvor aus. Die beiden Autoren erklären diese Hormonwirkung durch eine direkte Hemmung der Proliferation der Mesenchymzellen in der Palisandenzone der Rheumaknötchen.

Wie H e i l m e y e r (119) angibt, liessen Experimente mit Cortison an mesodermalen Gewebeskulturen einwandfrei einen Stillstand der Zellteilungstätigkeit erkennen. Das Hormon wirkt sozusagen als ein "körpereigenes Mitosegift" und hemmt bei der durch verschiedenartige, entzündungsinduzierende Reize ausgelösten cellulären Reaktion, insbesondere die Vermehrung der Fibroblasten (188). Aber auch andere am Entzündungsgeschehen beteiligte Zellarten, wie Gefäßendothelien, Leukocyten und Makrophagen werden sowohl durch Cortison als auch durch ACTH beeinflusst und zwar unabhängig von der Art des die Entzündung auslösenden Agens (51).

Wichtig erscheint auch die Tatsache, daß proliferativ entzündliche Vorgänge, die als allergisch bedingt angesehen werden können, wie durch wiederholte Injektionen von Pferdeserum am normalen Kaninchen erzeugte Granulome, durch Cortison entweder hemmbar sind, oder sogar unterdrückt werden (20) (220). Aber auch am nebennierenlosen Tier führt Cortison zu ähnlichen Effekten (59), wogegen DOC die mesenchymale Entzündungsreaktion nach vorausgegangener Sensibilisierung verstärkt (137).

Es kann also gesagt werden, daß Cortison eine entzündungswidrige Wirkung ausübt und daß es nicht nur die das entzündliche

Geschehen charakterisierenden funktionellen Störungen, wie die erhöhte Kapillarpermeabilität, sondern auch bestimmte morphologische Veränderungen, wie die Leukocytaire Infiltration und die Vermehrung der Fibroblasten hemmt. Dabei ist zu beachten, daß dieser Hemmeffekt ein weitgehend unspezifischer ist, da er sich nicht nur bei allergisch, sondern auch bei toxisch bedingten entzündlichen Reaktionen nach Cortisonzufuhr einstellt. Dies lässt sich aber wohl nur so erklären, daß die auf allergischer Grundlage basierende Entzündung sich zwar ihrer Ursache nach verschieden, jedoch hinsichtlich ihres Verlaufes analog anderen entzündlichen Reaktionen verhält und ebenso wie diese durch einen corticohormonalen Regulationsvorgang beeinflusst werden kann.

Rheuma und Cortiron-Cebion-Therapie.

Lewin und Wassen (168) haben erstmalig darüber berichtet, daß sie in 9 Fällen einer rheumatischen Polyarthritits durch intramuskuläre Injektionen von je 5 mg DOC bzw. DOCA (Cortiron), denen 2-5 Minuten später intravenöse Einspritzungen von jeweils 1 g einer 10%igen Ascorbinsäurelösung folgten, die gleichen Ergebnisse wie mit Cortison erzielen konnten. Wartete man dabei länger als 5 Minuten mit der Zufuhr von Vitamin C, so trat keine Besserung ein. Die Schmerzfreiheit der Patienten und die Beweglichkeit der Glieder hielten bei dieser Behandlung etwa 6-24 Stunden ab, indessen gewann man den Eindruck, daß sich die Wirkungsdauer mit jeder weiteren Injektion verlängern liess. Diese Angaben wurden auch von Levay und Loxton (166), McKendry (185), Haring (144) sowie Mellowicz (189) in vollem Umfang bestätigt.

An sich dürfte diese therapeutisch günstige Wirkung des DOC bei rheumatischen Polyarthritiden erstaunlich sein, denn nach den bisherigen Erfahrungen sollte man gerade das Gegenteil erwarten.

Indessen liegen auch eine ganze Anzahl von Behandlungsergebnissen vor, die weniger günstig lauten und noch mehr, welche die vollkommene Ergebnislosigkeit der kombinierten Cortiron-Cebion-Therapie unterstreichen, ja sogar davor warnen.

Wie V o i t (269) angibt, lassen sich im allgemeinen mit der DOC-Vitamin C-Behandlung keine wesentlichen Erfolge erzielen. Die Ergebnisse seien sehr unterschiedlich und es könnten hauptsächlich nur vorübergehende, subjektive Besserungen erzielt werden. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von P a u l u s (207), D e n n i g (52) und B e c k e r (13) gemacht. C u r r i e und W i l l (43) erklären die angeblich erzielten Erfolge als Suggestivwirkungen, konnten doch ähnliche subjektive Besserungen in einigen Fällen selbst durch Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung erzielt werden. Auch S p i e s (250) erscheint der Wert der DOC-Ascorbinsäuretherapie beim Gelenkrheumatismus sehr fraglich. Selbst in Fällen, die nicht einmal allzu schweren Charakters waren, erwies sich diese Behandlung als völlig wirkungslos. Genau so urteilen auch H o l l a n d e r (134), S a v a g e (228), B y w a t e r s (33) und noch andere Untersucher (83) (61), während K e r s l e y (153) vor der kritiklosen Anwendung der Cortiron-Cebion-Behandlung geradezu warnt, haben doch sowohl K ö h l b r a n d t (155) als auch L ü h r (171) dabei Verschlechterungen eintreten sehen. Letzter beschreibt einen Fall von schwerer primär-chronischer Polyarthrit, bei dem ein septisch verlaufender Rheumatismus aufgetreten war. Hinzu kam ein psoriatiformes, hyperkeratotisches Krankheitsbild der Haut, für das ebenso wie für das akute Rheuma, als Ursache die DOC-Vitamin C-Behandlung verantwortlich gemacht werden konnte. Auch L i t t m a n (169) weist nach, daß es unter einer solchen Therapie zu Aggravationen, wie etwa einem Befall von bis dahin noch unbetroffenen Gelenken kommen kann.

Die Angaben von L e w i n und W a s e n über die Wirkung von DOC und Ascorbinsäure beim Rheumatismus dürften schon aus

rein theoretischen Gründen schwer verständlich sein, ist es doch äusserst unwahrscheinlich, daß 5 mg DOC einen ähnlichen Effekt wie 100-300 mg Cortison haben sollen. Selbst wenn man annehmen würde, daß Cortiron im Organismus in Cortison umgewandelt wird, konnten doch H e n d e r s o n (127) und W e i s s b e c k e r (273) zeigen, daß DOC von der gesunden NNR in einen 11-Oxycorticoidabkömmling umgebaut werden kann, so würde dies bestenfalls wieder nur 5 mg der wirksamen Substanz ausmachen. Ausserdem müsste beim Stattfinden einer solchen Umwandlung nach der Injektion dieser Kombination ein Abfall der Eosinophilen eintreten, was aber nach den Untersuchungen von L o h m e i e r (170) keinesfalls zutrifft. Auch haben B e n d a und R i s s e l (16) nachgewiesen, daß eine Polyarthrititis und noch andere Kollagenosen nur dann auftreten können, wenn das Rindenorgan die Fähigkeit der DOC-Umwandlung verloren hat, so vor allem beim Addison und anderen Zuständen des NNR-Versagens. Immerhin wäre es möglich, daß durch die geringen Cortisongaben eine gegenregulatorische Cortisonausschüttung seitens der Corticalie erzielt wird. Jedoch dürfte dieser Effekt, wenn überhaupt, mindestens sehr inkonstant sein. Es ist also mit Sicherheit anzunehmen, daß dem DOC keine spezifische Wirkung bei rheumatischen Erkrankungen zugesprochen werden kann, hat doch auch nach dem heutigen Stand der Kenntnisse ein Corticoidhormon nur dann objektiv nachweisbare antirheumatische Potenzen, wenn es seiner chemischen Struktur nach durch nachstehende Charakteristika im Steroidskelet gekennzeichnet ist:

1. einer Ketogruppe an C_3 ,
2. einer Keto- oder Hydroxylgruppe an C_{11} ,
3. einer Ketogruppe an C_{20} ,
4. je einer Hydroxylgruppe an C_{17} und C_{21} und
5. einer Doppelbindung zwischen C_4 und C_5 (216).

Die beschriebenen geringen Besserungen werden also wohl, soweit dies das Cortiron allein betrifft, einerseits auf psychologisch-suggestive Faktoren und zum anderen auf den analgetischen Effekt die-

ser Substanz (238) zurückzuführen sein.

Der Gedanke, das DOC mit der Ascorbinsäure zusammen zu verwenden, ist nicht neu, hat doch bereits H e r b r a n d (128) gezeigt, daß Vitamin C im Verein mit Rindenhormonen von lebenserhaltender Bedeutung bei diphtherietoxinvergifteten Meerschweinchen ist. Auch wurde von R i n e h a r t (225) und von v. W e n d t (275) erkannt, daß Ascorbinsäuremangel eine Rolle in der Ätiologie des Gelenkrheumatismus spielen kann, ist doch nach den Ausführungen von T h a d d e a (257) das dem tierischen und menschlichen Organismus zugeführte Vitamin C nicht nur an der Hormonproduktion, sondern auch an der Wirkung der Corticoide maßgeblich beteiligt.

B r o w n l e e (30) machte die Beobachtung, daß die parenteral verabreichte Ascorbinsäure allein normale Ratten von der Formalin-arthritis schützt, während M a s s e l l (179) mit sehr hohen Dosen von Vitamin C bei jugendlichen Patienten mit Gelenkrheumatismus befriedigende Erfolge erzielen konnte. Die Annahme, daß die Ascorbinsäure dabei über die NNR wirkt, worauf der Vitamin C-Reichtum des Rindenorgans hinweisen könnte (78), ist bei den erforderlichen sehr hohen therapeutischen Dosen nicht so wahrscheinlich, als vielmehr, daß sie auf Grund ihres starken Redoxpotentials irgendwo in der Peripherie in die vielfältigen Oxydoreduktionsvorgänge des Organismus eingreift. Dafür sprächen auch die von F e r s t l (84) angestellten Beobachtungen, wonach nur an einen Verbrauch oder vielmehr an eine Anlagerung der Ascorbinsäure an körpereigene Zellen unter Einwirkung von Corticoiden zu denken ist. Von J u n k m a n n (144) wurde die Vermutung ausgesprochen, daß die Rindenhormone als Teil eines Fermentsystems wirksam werden, für das die Ascorbinsäure als Wasserstoffdonator oder die Dehydroascorbinsäure einen wichtigen metabolischen Einfluss auf die Bindegewebsgrundsubstanz ausübt. So konnte M e y e r (194) zeigen, daß die Metachromasie des Gelenkknorpels bei Skorbut vermindert ist, während es nach den Angaben von Penney und B a l f o u r (210) bei der

C-Avitaminose des Meerschweinchens nicht zum Auftreten von melanochromatischen Substanzen im Granulationsgewebe kommt, wohl infolge einer gesteigerten H.aseaktivität, was auch die Ursache der infolge Kapillarwandschädigung bei Skorbut auftretenden Blutungen sein dürfte. Ascorbinsäure hat sich aber als ein ausserordentlich wirksamer Hemmungsstoff gegen H.ase herausgestellt (14) (15).

Dies erklärt nun auch die gelegentlich bei der rheumatoiden Polyarthrititis durch die Cortiron-Cebion-Therapie erzielten kurzdauernden "Erfolge". Eine Einflussnahme auf die Morphologie der erkrankten Gelenke ist dabei mit Sicherheit auszuschliessen, denn nach den Feststellungen von U e h l i n g e r (261) wird das histologische Bild der Formalinarthritis bei Ratten durch kombinierte DOC-Ascorbinsäuregaben nicht verändert.

Ovarialfunktion und antirheumatische Rindenaktivität.

Die schon länger bekannte Beobachtung einer wenigstens zeitweisen Remission der Gelenksbeschwerden bei chronischer Polyarthrititis während einer Schwangerschaft (123) (126) oder Hepatitis (94) regte K y l e und C r a i n (161) zu therapeutischen Versuchen mit Progesteron an, ausgehend von dem Gedanken, daß die vermehrte Bildung dieses Hormons während der Gravidität die entscheidende Rolle spiele. Der Befund einer Inaktivierung der Steroide in der Leber liess daran denken, daß auch bei der Hepatitis in diesem Stoff das Agens der symptomatischen Erfolge zu suchen sei, indem sein Abbau gehemmt und die Wirkung dadurch potenziert wird. So wurden dann 14 Patienten mit chronischer Polyarthrititis nach sorgfältigen Voruntersuchungen mit Corpus-luteum-Hormon behandelt, wobei sich aber kein einziger therapeutischer Effekt beobachten ließ, der mit Sicherheit auf eine direkte Progesteronwirkung bezogen werden konnte. Dies wurde übrigens auch von C o p e m a n (42) bestätigt. Die antirheumatische Gelenkwirksamkeit dieses Sexualhormons auf die nahe chemische Ver-

wandtschaft zum Cortison zurückführen zu wollen, dürfte daher einer Fehlspekulation gleichkommen. Vielmehr sei anzunehmen, daß das Progesteron über die NNR wirke.

T o n u t t i (259) und S t i e v e (252) haben in sorgfältigen histologischen Untersuchungen den Beweis erbracht, daß die NNR je nach Alter und Geschlecht des Individuums auffallende gestaltliche Wandlungen zeigt. Bei der Frau bestehen daher sicher innige Wechselbeziehungen zwischen dem Verhalten des Rindenorgans und der Tätigkeit der Ovarien. Nach den Angaben von L a n d a u (162) und A s c h o f f (3) verbreitert sich die NNR regelmässig im Prämenstruum und bildet sich im Postmenstruum wieder zurück. Am deutlichsten werden diese Veränderungen in der Schwangerschaft angetroffen und zwar in den beiden inneren Rindenschichten, der Zona reticularis (ZR) und vorallem in der Zona fasciculata (ZF), nicht aber in der Zona glomerulosa (ZG). Die celluläre Lipoidsubstanz wird dabei vermehrt und die Zellen selbst zeigen Hypertrophie und Hyperplasie. Im Alter werden die beiden Transformationszonen atrophisch. Diese Feststellungen konnten auch durch das Tierexperiment nachkontrolliert und in vollem Umfang bestätigt werden (73) (247).

Die zuerst von G r e e p und J o n e s (103) geäußerte Ansicht, daß in der Glomerulosa vorwiegend Substanzen mit desoxycorticosteronartiger Wirkung gebildet werden, während in der Fasciculata und Reticularis die Produktion von 11-Oxycorticoiden erfolgt, hat in letzter Zeit neue Beweise erfahren. So führt eine längere Verabreichung von Cortison über die Hemmung des ACTH zu einer Atrophie der NNR (138), welche die ZF und ZR betrifft, während die äussere Rindenschicht praktisch unverändert bleibt (18) (203) (246) (283).

Die Feststellung, daß es während einer Gravidität zu Remissionen rheumatischer Gelenkbeschwerden kommt, findet somit eine einfache Erklärung. Die Überproduktion an Progesteron führt zu einer Aktivitätshypertrophie der Zona fasciculata und reticularis

der NNR und damit zu einer verstärkten Ausschüttung an Cortisonsubstanzen. Wahrscheinlich ist dabei die Hypophyse in diesen Mechanismus eingeschaltet. Nach K a n d r a c und F l u s s e r (146) besteht auch die Möglichkeit, daß die substituierende Hormonwirkung des foetalen Rindenorgans zu einer Eindämmung der gelenkrheumatischen Prozesse bei der Mutter führt.

Verständlich erscheint auf Grund obiger Zusammenhänge auch die Tatsache, daß die rheumatoiden Arthropathien bei der Frau eine eindeutige Beziehung zu den Zeiten der Menstruation (143), zu dysmenorrhöischen Zuständen (263) (281) sowie zu der Zeit des Erlöschens der Geschlechtsfunktion, dem Klimakterium (2), erkennen lassen. Die jeweiligen Schwankungen in der ovariellen Hormonproduktion finden ihre Rückwirkung in einer vermehrten oder verminderten Rindenaktivität, wobei je nach der durch die Gonaden eingestellten intracorticalen Reaktionslage, das rheumatische Geschehen geschwächt oder gefördert wird.

Nebennierenrinde und Rheumaätiologie.

Das Substrat, an dem sich klinisch das rheumatische Geschehen vollzieht, ist das mesenchymale Gewebe. Daher scheint auch die Erkenntnis des Hypophysen-NNR-Systems, als ein die Mesenchymreaktionen steuernder hormonaler Mechanismus, von ungeheurer Tragweite für die Klärung des so sehr umstrittenen Zustandekommens des Rheumatismus zu sein. Vom Cortison und ACTH aus lässt sich nämlich unzweifelhaft das ätiologische Problem der rheumatischen Polyarthritiden unter neuen Gesichtspunkten angehen. Den entscheidenden Anstoß zu derartigen Überlegungen bietet wohl die Tatsache, daß sich hier ein endokrines Regulationssystem enthüllt, das, ganz allgemein betrachtet, die mesenchymale Grundreaktion steuert, indem es die Leukocytenmigration, das Fibroblastenwachs-

tum, die von dem H.s.-H.asegleichgewicht abhängige Kapillarpermeabilität und Gewebefestigkeit, die entzündliche Exsudation sowie die Antikörperbildung reguliert.

Nach der S e l y e 'schen Konzeption gehört der Rheumatismus in die Gruppe der sogenannten Adaptationskrankheiten, wobei die Annahme besteht, daß bei den rheumatischen Erkrankungen Korrelationsstörungen des Hypophysen-NNR-Systems auftreten, die als ätiologisch ausschlaggebendes Moment den Ablauf des betreffenden Krankheitsgeschehens bestimmen und zu gewissen Krankheitsbildern führen, die in ihrer klinischen Manifestation und in ihrem biochemischen Verhalten vielfach durch eine qualitative Unterfunktion des Rindenorgans gekennzeichnet sind. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß zumindest beim primär-chronischen Gelenkrheumatismus eine schwere Erschütterung der hormonalen Gleichgewichtslage vorliegt. Dabei dürfte es sich aber keinesfalls um eine endokrine Störung im eigentlichen Sinne handeln. Vielmehr könnte man an eine Verschiebung in der Hormonproduktion und -ausschüttung zugunsten der amorphen Fraktion und an eine dadurch bedingte Erniedrigung des Cortisonspiegels denken. Diese intracorticale Verschiebung des MC:GC-Quotienten drückt sich vor allem in einer mangelnden Gegenregulation gegen eine übermäßige mesenchymale Gewebsreaktion aus. Der "Aufstand des Mesenchyms" unterliegt keiner Hemmung mehr. H e l l m e y e r (120) und W e i s s b e c k e r (273) sehen aber darin lediglich einen pathogenetischen Mechanismus, der durch die eigentliche Ursache in Gang gesetzt wird. Wie die beiden Autoren betonen, hieße es Ätiologie und Pathogenese verwechseln, wenn man in einer Hemmung der mesenchymalen Grundreaktion durch die Cortisone und einer Förderung derselben durch die Cortirone die Ursache des Rheumatismus erblicken wollte. Deshalb leite sich auch der therapeutische Wert der GC und des ACTH auf die Gesamtheit oder auf Teilvorgänge des rheumatischen Geschehens nur in mehr oder minder symptomatischem Sinne ab. Das Verhältnis der beiden corticalen Hormongruppen zu einander wäre wohl mitentscheidend, aber nicht allein

maßgebend für das Erscheinungsbild des Rheumatismus.

Es sei zugegeben, daß der Dyscorticismus wohl keineswegs der einzige Schwerpunkt in einem so komplexen Reaktionsprozess sein wird und daß das Schema von S e l y e dafür zu eng abgegrenzt sein dürfte. In seinem vollen Umfang gesehen, müsste das gesamte neurohormonale und vegetative Regulationssystem mit seinen mannigfaltigen Schaltungsmöglichkeiten berücksichtigt werden, einschließlich der jeweiligen Hormonkonstellation des betreffenden Organismus. Denn die nervöse und endokrine Regulation kann nicht einzelne Faktoren verändern, genau so wie gewöhnlich nicht ein einziger Muskel innerviert wird, sondern Bewegungen vollzogen werden, bei denen eine Kette von Nebenschaltungen dem ganzen Bewegungsablauf eine individuelle Note verleihen. So dürfte bei jeder hormonalen Regulation, aber auch bei jeder Regulationsstörung, ein ebenso persönliches Bild wie bei den Bewegungen des Körpers in Erscheinung treten.

Möglicherweise besteht auch das ätiologische Moment beim Rheumatismus nicht so sehr in einer Dyscortie, als vielmehr in einer peripher-hormonalen Störung. Das günstige Ansprechen vieler Patienten mit chronischer Polyarthrititis auf ACTH-Injektionen ist nämlich ein einwandfreier Beweis für die Funktionstüchtigkeit der NNR. Daher könnte man geneigt sein für das Zustandekommen rheumatischer Arthropathien eher eine Fehlregulation in der Peripherie anzunehmen. Wenn nämlich in den mesenchymalen Geweben ein abnormaler Verschleiß an Cortisonsubstanzen vorliegen würde, bestünde solcherart durchaus die Möglichkeit, daß es hierbei zu einem Überwiegen an DOC und dadurch zu einer relativen Partialinsuffizienz hinsichtlich der 11-Oxycorticoide kommen mag. S o m m e r v i l l e und dessen Mitarbeiter (248) haben bewiesen, daß bei Rheumatikern eine Störung des Steroidstoffwechsels charakteristisch ist. So könnte es ja sein, daß das Cortison zu einem Körper abgebaut wird, der wohl keine spezifisch-antirheumatischen GC-Po-

tenzen mehr besitzt, dafür aber einen genügend hohen Hormonspiegel vortäuscht, so daß die Mehrproduktion von ACTH seitens der Hypophyse verhindert wird.

Wie ersichtlich, gelingt es durch die Stimulierung der NNR-Tätigkeit oder durch direkte Zufuhr der mangelnden Steroidfraktion in die gestörten Regulationsvorgänge einzugreifen und, wenn auch meist nur temporär, die bestehenden rheumatischen Prozesse zu bessern. Offenbar dürfte dies dadurch bedingt sein, daß durch derartige therapeutische Maßnahmen zwar die bestehende Partialinsuffizienz, nicht aber die Störung in der Peripherie beseitigt wird, genau so wie etwa, wenn dieser von Volhard (270) in einem anderen Zusammenhang erbrachte Vergleich gestattet ist, eine automatische Löschvorrichtung bei einer gewissen Hitzeentwicklung einsetzt und den Brand löscht, nicht aber das Brennmaterial zerstört, so daß es sich nach einiger Zeit wieder entzünden kann.

Der unterschiedliche Erfolg der Hormontherapie bei rheumatischen Erkrankungen spricht jedoch auch dafür, daß nur in einem gewissen Prozentsatz der Rheumatiker endokrine Gleichgewichtsstörungen eine so überragende Rolle spielen, daß es allein durch hormonale Maßnahmen gelingt, das Krankheitsgeschehen günstig zu beeinflussen. Sicher handelt es sich daher in vielen Fällen nicht um rein hormonal bedingte rheumatische Arthropathien, hier dürften vielmehr auch andere ätiologische Faktoren in Betracht zu ziehen sein. Damit aber taucht die Frage auf, ob die rheumatoide Arthritis als ein einheitliches Krankheitsbild mit einer einheitlichen Ätiologie aufgefasst werden kann, oder ob sie unterteilt werden muss. Eine eindeutige Antwort darauf geben zu wollen, dürfte bei dem Stand der heutigen Forschung jedoch verfrüht sein. Immerhin mögen zahlreiche Anzeichen dafür sprechen, daß beim primär-chronischen Gelenkrheumatismus ausser einem infektiös-allergischen, auch ein hormonales Moment in Frage kommt, einmal als der eigentliche, ausschlaggebende ursächliche Faktor, zum andern aber nur als ein konditionales Glied in der Pathogenese.

Zusammenfassung.

Anhand der bedeutsamsten experimentellen und klinischen Forschungsergebnisse, welche die Rheumatologie in jüngster Vergangenheit zeitigte, wurde der Einfluss der Nebennierenrinde sowie des gesamten endokrinen Systems hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese des Gelenkrheumatismus hervorgehoben, mit dem Bestreben, die hormonalen Grundlagen des rheumatischen Geschehens theoretisch zu begründen. Dabei wurde folgendes festgestellt:

1. Der Gelenkrheumatismus ist durch eine schwere Erschütterung der hormonalen Gleichgewichtslage des Gesamtorganismus gekennzeichnet, indem vielfach Symptome seitens der Schilddrüse, der Gonaden sowie des Rindenorgans im Vordergrund der rheumatischen Gelenkprozesse stehen können.
2. Besonders beim weiblichen Geschlecht lassen sich eindeutige Beziehungen zwischen rheumatoiden Arthropathien und ovarieller Hormonproduktion nachweisen, wobei sowohl die klimakterische bzw. postklimakterische Keimdrüseninsuffizienz als auch andere dysovarische Funktionszustände das Moment einer erhöhten Rheumafähigkeit darstellen.
3. Die jeweiligen Schwankungen in der Produktion und Ausschüttung der weiblichen Sexualinkrete finden ihre Rückwirkung in einer vermehrten oder verminderten Rindenaktivität, wodurch je nach der von den Gonaden eingestellten intracorticalen Reaktionslage das rheumatische Geschehen gefördert oder gehemmt wird.
4. Die Tatsache, daß das Hypophysen-Nebennierenrinden-System sich als ein endokriner Regulationsmechanismus enthüllt, der die mesenchymale Grundreaktion steuert, berechtigt zu der Annahme, daß bei den rheu-

matischen Arthropathien Korrelationsstörungen dieses Systems vorliegen, die sowohl in ätiologischer als auch in pathogenetischer Hinsicht den Ablauf des betreffenden Krankheitsgeschehens bestimmen, wobei die biochemische Situation des entsprechenden Krankheitsbildes durch eine wohldefinierbare qualitative Dysfunktion der Nebennierenrinde charakterisiert ist.

5. Die rheumatoide Arthritis darf aller Wahrscheinlichkeit nach nicht als ein einheitliches Krankheitsbild mit einer einheitlichen Ätiologie aufgefasst werden. Neben einem infektiös-allergischen, kommt bei der Entstehung eines primär-chronischen Gelenkrheumatismus auch ein hormonales Moment in Frage, einmal als der eigentlich-induzierende, causale Faktor, zum anderen aber nur als regulatives Glied in der Pathogenese.

Literaturangabe.

1. ALLEGRA: Giorn. clin. med. 30:96 (1949)
2. ASCHNER: Zit. Med. Klin. 46:110 (1951)
3. ASCHOFF: Über die ortho- und pathologische Morphologie der Nebennierenrinde. G. Fischer, Jena, 1925
4. ASSMANN: Röntgendiagnostik innerer Krankheiten. Leipzig 1921
5. AYLWARD: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 49:342 (1949)
6. BANKS, SELIGMAN und FINE: J. clin. Investig. 3:548 (1949)
7. BANTING u. GAIRNS: Amer. J. Physiol. 77:100 (1926)
8. BARCELO u. ALEGRE: Rev. espan. Reumat. 4:96 (1951)
9. BASCH: Ther. Gegenw. 84:23 (1943)
10. BARSİ: Brit. med. J. 1947
11. BARTELHEIMER: Klin. Wschr. 29:485 (1951)
12. BAUER, J.: Der sog. Rheumatismus, Steinkopff, Leipzig, 1929
13. BECKER u. FRANKE: Med. Klin. 45:1094 (1950)
14. BETLER u. MARTIN: J. Biol. Chem. 171:507 (1947)
15. BETLER u. MARTIN: J. Biol. Chem. 174:31 (1948)
16. BENDA u. RISSEL: Wien. klin. Wschr. 63:62 (1951)
17. BENNET: Amer. J. Physiol. 150:400 (1947)
18. BENNET: Amer. J. Path. 27:704 (1951)
19. BERGENSTAL u. SCOTT: J. amer. Med. Assoc. 137:1507 (1948)
20. BERTHRONG, RICH u. GRIFFITH: Bull. Hopkins Hosp. Baltim. 86:131 (1950)
21. BING: Brit. med. J. 846 (1950)
22. BITTORF: Zit. Dtsch. Ges. -wes. 5:397 (1950)
23. BJÖRNEBOE: N. J. Acad. Med. 26:225 (1950)
24. BJÖRNEBOE: Nord. Med. 43:822 (1950)
25. BJÖRNEBOE, FISCHER u. STOERK: J. exper. Med. 93:37 (1951)
26. BOENHELM u. PRIWIN: Zit. Dtsch. Ges. -wes. 5:397 (1950)
27. BOLAND u. HEADLEY: J. amer. Med. Assoc. 141:301 (1949)
28. BOLAND u. HEADLEY: J. amer. Med. Assoc. 144:365 (1950)
29. BOYLAND u. Mc CLEAN: J. Path. Bact. 41:553 (1935)
30. BROWNLEE: Zit. Ther. Gegenw. 89:120 (1950)

31. BRÜCK: Die Behandlung rheumatischer Erkrankungen.
Hippokrates, Stuttgart, 1952
32. BUTTLE: J.Endocrinol 7:27 (1951)
33. BYWATERS, DIXON u. WILD: Lancet 951(1950)
34. BYWATERS, HOLBORROW u. KEECH: Brit.med.J. 1178(1951)
35. CARRYER u. CODE: J.Allergy 21:310 (1950)
36. CHAIN u. DUTHIE: Nature 144:877 (1939)
37. " " Brit.J.exper.Path. 21:231 (1940)
38. CHARPY: Presse med. 58:283 (1950)
39. CLAUDE: J.exper.Med. 66:353 (1937)
40. CONN: Proc.of first ACTH-Conference. Mote Blakiston Comp.
Philadelphia 1950
41. CONN, LOUIS u. JOHNSTON: Arbor.J.Lab.a.clin.Med. 2:255(1949)
42. COPEMAN, SAVAGE, BISHOP, DODDS, GOTTLIEB, GLYNN, HENLEY
u. KELLIE: Brit.med.J. 849 (1950)
43. CURRIE u. WILL: Lancet 708 (1950)
44. CURSCHMANN: Zit.Münch.med.Wschr. 77:89 (1930)
45. " Klin.Wschr. 11:249 (1932)
46. " Med.Welt 15:500 (1941)
47. DALE: Brit.J.exper.Path. 1:103 (1920)
48. DAMESHEK: New.England J. Med. 244:117 (1951)
49. DE GENNES: Presse méd. 541 (1947)
50. " Bull.Soc.med.Hop.Paris 63:532(1947)
51. DELAUNAY, BASSET u. VOISIN: Sem.Hop.Paris 27:1863(1951)
52. DENNIG u. NOESKE: Med.Welt 20:1084 (1951)
53. DE PREUX: Praxis 40:94 (1951)
54. DEWSu, CODE: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 77:141(1951)
55. DI CAPRIO: Arch.int.Med. 89:374 (1952)
56. DOBY: Schweiz.med.Wschr. 76:485 (1946)
57. DOUGHERTY: The prodective role of adrenal cortical secre-
tion in the hypersensitive state.pituitary-adre-
nal function. Washington 1951
58. " Amer.J.Path. 27:714 (1951)
59. " u. SCHNEEBELI: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 75:854(1950)

60. DOUGHERTY u. WHITE: J. Labor. a. Clin. Med. 32:584 (1947)
61. DRESNER, PUCH u. WILD: Lancet 1149 (1950)
62. DUCOMMON: Praxis 41:641 (1952)
63. " Schweiz. med. Wschr. 82:808 (1952)
64. DURAN-REYNALS: J. exper. Med. 50:327 (1929)
65. " " J. exper. Med. 58:161 (1933)
66. " " J. exper. Med. 69:69 (1939)
67. " " Yale J. Biol. Med. 11:601 (1939)
68. " " u. STEWART: Amer. J. Canc. 15:1790 (1931)
69. EBERT: J. clin. Investig. 30:636 (1951)
70. EBSTEIN: Zit. Dtsch. Ges. -wes. 5:397 (1950)
71. EDSTRÖM: Nord. Med. 43:263 (1950)
72. EISEN, MAYER, MOORE, TARR u. STOERK:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 65:301 (1947)
73. ELLISON u. BURCH: Endocrinol. 20:746 (1936)
74. ELSTER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 71:15 (1949)
75. ELSTER, FREEMAN u. ANDERSON: J. Labor a. Clin. Med. 34:834
(1949)
76. ELSTER, FREEMAN u. DORFMAN: Amer. J. Physiol. 156:429 (1949)
77. EMMERICH: Ther. Gegenw. 90:429 (1951)
78. v. EGLER u. KLUSSMANN: Hoppe-Seylers U. 217:167 (1933)
79. FÄHNDRICH u. BENTELE: Dtsch. med. Wschr. 76:117 (1951)
80. FAHR: Virch. Arch. 232:134 (1922)
81. FASSBENDER: Münch. med. Wschr. 93:1432 (1951)
82. FELLINGER: Wien. klin. Wschr. 62:9 (1950)
83. " KAINDL u. SCHMID: Wien. Z. f. inn. Med. u. Grenzgeb.
8:281 (1950)
84. FERSTL, HEPPICH u. SCHMID: Wien. klin. Wschr. 63:28 (1951)
85. FILOMENI u. NEGRI: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 18:183 (1943)
86. FISCHER: Amer. J. Med. 7:772 (1949)
87. " J. Immunol. 61:89 (1949)
88. " Amer. J. Path. 26:708 (1950)
89. " Rheumatismus u. Grenzgebiete. Springer, Berlin, 1933
90. FORSHAM: J. clin. endocrinol. 8:15, 66 (1948)

91. FREYBERG: Bull.N.Y.Acad.Med. 26:206 (1950)
92. FREYBERG, PATTERSON, ADAMS, DURIVAGE u. TRAEGER:
Ann.rheum.dis. 10:1 (1951)
93. FRIEDLÄNDER: J.Allergy 21:303 (1950)
94. GARDER, STEWART u. Mc CALLUM: Brit.med.J. 677 (1945)
95. GARROD: Zit.Dtsch.Ges.-wes. 5:397 (1950)
96. GERMUTH u. OTTINGER: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 74:815
(1950)
97. GIBSON: Practitioner 1:54 (1951)
98. GOOD u. GLICK: J.inf.dis. 86:38 (1950)
99. GORLITZER v. MUNDY: Med.Klin. 46:110, 1353 (1951)
100. " " Münch.med.Wschr. 93:1823 (1951)
101. GOSLINGS, HIJMANS, QUERIDO u. KASSENAAAR: Brit.med.J. 689
(1951)
102. GREEN: Brit.med.J. 1165(1950)
103. GREEP u. JONES: Rec.Proc.inHorm.Res. 5:197 (1950)
104. GROSS: Helv.physiol.Acta 6:114 (1948)
105. GRÜNEBERG: Klin.Wschr. 12:1908 (1933)
106. " Arch.f.Dermat. 172:45 (1935)
- 107- " Münch.med.Wschr. 78:561 (1936)
108. " Arch.f.Dermat. 175:638 (1937)
109. GUERRA: Pharmacol. 87:195 (1946)
110. " Science 103:686 (1946)
111. HAEFELI: Zit.Schweiz.med.Wschr. 81:949 (1951)
112. HALLBERG: Lancet 351 (1950)
113. HANSEN: Nord.Med. 43:173 (1950)
114. HARING: Med.Welt 20:652 (1951)
115. HARRIS: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 74:815 (1950)
116. HARTMANN: Med.Klin. 47:355 (1951)
117. HAYES u. BRIDGMAN: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 77:597 (1951)
118. HEILMEYER: Med.Welt 20:141, 173 (1951)
119. " Med.Klin. 46:246 (1951)
120. " , FREY, WEISSBECKER, BUCHEGGER, KILCHING u. BEGE-
MANN: Dtsch.med.Wschr. 75:1124 (1950)
121. HEINS: Amer.J.Obstetr. 62:658 (1951)
122. HENCH: Proc.Staff.Meet.Mayc.Clinic 12 (1938)

123. HENCH: Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 24:167 (1949)
124. " Arch. int. Med. 85:545 (1950)
125. " KENDALL, SLOCUMB u. POLLEY:
Proc. Staff. Meet. Mayc. Clinic 24:181 (1949)
126. HENCH, KENDALL, SLOCUMB u. POLLEY:
Ann. rheum. dis. 8:97 (1949)
127. HENDERSON, GRAY, WEINBERG, MERRICK u. SENECA:
J. clin. Endocrinol. 11:119 (1951)
128. HERBRAND: Endokrinologie 16:236 (1935)
129. HERBRAND: Zit. Therapiew. 1:459 (1950/51)
130. HERTHOGE: Zit. Münch. med. Wschr. 77:90 (1930)
131. HERZBERG: Zit. Dtsch. Ges. -wes. 5:397 (1950)
132. HIS: Mschr. f. Gebh. u. Gyn. 75 (1926)
133. HOFFMANN u. DURAN-REYNALS: J. exper. Med. 53:387 (1931)
134. HOLLANDER, BROWN u. JESSAR: J. clin. Investig. 30:650 (1951)
135. HOWES: Surgery 28:177 (1950)
136. HUNT und BLANCHARD: Ann. rheum. dis. 10:337 (1951)
137. INGLE: J. clin. Endocrinol. 10:1312 (1950)
138. INGLE und KENDALL: Science 86:245 (1937)
139. JACCAUD: Zit. Dtsch. Ges. -wes. 5:397 (1950)
140. JONES: Ann. rheum. Dis. 9:137 (1950)
141. JONES und MEYER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 74:102 (1950)
142. JORES: Klinische Endokrinologie. Springer, Berlin, 1949
143. JORES: Med. Klin. 46:60 (1951)
144. JUNKMANN: Zit. Ther. Gegenw. 89:120 (1950)
145. KALICHMAN: Ter. Arch. (UdSSR) 22:84 (1950)
146. KANDRAG und FLUSSER: Cas. lek. ces. 89:889 (1950)
147. KARADY, ROSE und BROWNE: Amer. J. Physiol. 130:539 (1940)
148. KATZIN und GOLDMAN: J. Newark Beth. Israel Hosp. 1:247 (1950)
149. KEHRER: Endokrinologie für den Frauenarzt. Enke, Stgt. 1937
150. KENDALL: Med. Welt 19:1129 (1950)
151. KENDALL: Lancet 586 (1951)
152. KEPINOW: C. r. Soc. Biol. Paris 87:327 (1922)
153. KERSLEY, MANDEL u. JEFFREY: Lancet 703 (1950)

154. KOCHER: Zit.Klinische Endokrinologie. Springer, Berlin, 1949
155. KÖHLBRANDT: Med.Welt 19:1450 (1950)
156. KÖHLER und PENEW: Ärztl.Wschr. 19:302 (1950)
157. KOTHE: Med.Klin. 46:35 (1951)
158. KRONER: Zit.Dtsch.Ges.-wes. 5:397 (1950)
159. KÜHNAU: Z.f.ärztl.Fortb. 437 (1940)
160. KUSCHINSKY: Dtsch.med.Wschr. 77:246 (1952)
161. KYLE u.CRAIN: Ann.int.Med. 32:878 (1950)
162. LANDAU: Die Nebennierenrinde. Fischer, Jena, 1913
163. LAUBER u.RAMM: Münch.med.Wschr. 77:89 (1930)
164. LEGER, LEITH u.ROSE: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 69:465
(1948)
165. LEREBoulETT: Paris méd. 41:211 (1951)
166. LE VAY u.LOXTON: Lancet 209 (1950)
167. LEVY u.ROTHSCHILD: Rheumatismus u.Grenzgebiete (Zit)
Springer, Berlin, 1933
168. LEWIN u.WASSEN: Lancet 993 (1949)
169. LITTMANN, STOCKDALE u.WILLIAMSON: Arch.int.Med.
87:707 (1951)
170. LOHMEIER, HÜSSELMANN, BANSI u.FRETWURST:
Dtsch.med.Wschr. 75:1129 (1950)
171. LÜHR: Z.ärztl.Fortb. 45:416 (1951)
172. MANDL u. GYRI: Wien klin.Wschr. 63:916 (1951)
173. MANOZZI-TORRINI: Arch.ital.med.sper. 10:57 (1942)
174. MANTEUFEL: Verh.d.Ges.f.Rheumaf. 1931
175. MARGOLIS u.CAPLAN: J.amer.Med.Assoc. 145:382 (1951)
176. MARKSON: J.amer.Med.Assoc. 141:458 (1949)
177. MARSHALL: J.Physiol. 102:180 (1943)
178. MASON, POWER, RYNEARSON, CIARAMELLI, LI u.EVANS:
J.clin.Endocrinol. + 8:1 (1948)
179. MASSELL, WARREN, PATTERSON u.LEHMUS:
N.Engl.J.Med. 242:614 (1950)
180. MAYANO: Rev.espan.Reumat. 4:100 (1951)
181. MAYER u.KULL: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 66:392 (1947)

182. **MAYER, POCHOLATY u. STANTON:**
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 67:529 (1948)
183. **Mc. CLEAN:** J. Path. Bact. 33:1045 (1930)
184. **Mc. CLEAN u. ROWSLAND:** Nature 150:627 (1942)
185. **Mc. KENDRY:** Arch. int. Med. 87:190 (1951)
186. **Mc NEE:** Brit. med. J. 113 (1950)
187. **MEIER u. GROSS:** Dtsch. med. Wschr. 76:1179 (1951)
188. **MEIER, GROSS u. DESAULLES:** Klin. Wschr. 29:653 (1951)
189. **MELLEROWICZ:** Ärztl. Wschr. 34:642 (1950)
190. **MEMMESHEIMER:** Zbl. Hautkrkh. 57:169 (1938)
191. **MENGE:** Zbl. f. Gyn. 48:1617 (1924)
192. **MENKIN:** Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 77:592 (1951)
193. **MERKEL:** Zit. Dtsch. Ges. -wes. 5:397 (1950)
194. **MAYER, A.:** Z. f. Vitaminf. 14:332 (1943/44)
195. **MEYER, K.:** Mucoids and Glycoproteins. -Advances in Protein Chemistry. Bd. II. Academie Press inc. Publishers, 1945
196. **MEYER, K., HOBBY, CHAFFE u. DAWSON:** J. exper. Med. 71:137 (1939)
197. **MEYER, K. u. RAGAN:** Modern Concepts of cardiovascular diseases 17 (1948)
198. **MIRICK:** J. clin. Investig. 29:836 (1950)
199. **MORRIS u. MORRIS:** Lancet 117 (1950)
200. **MUNK:** Zit. Rheumatismus und Grenzgebiete. Springer, Berlin 1933
201. **NOBLE u. COLLIP:** Amer. J. Physiol. 133:632 (1941)
202. **NOVAK:** Zbl. f. Gyn. 48:2218 (1924)
203. **O' DONNEL, FAJANS u. WEINBAUM:** Arch. int. Med. 88:28 (1951)
204. **OPSAHL:** Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 21:255 (1949)
205. **OPSAHL:** Yale J. Biol. a. Med. 22:115 (1949)
206. **OPSAHL, WHITE u. DURAN-REYNALS:** Ann. N. Y. Acad. Sci. 7:1061 (1950)
207. **PAULUS:** z. Rheumaf. 10:192 (1951)
208. **PAYR:** Zit. Münch. med. Wschr. 77:89 (1930)
209. **PEARSE:** Lancet 954 (1950)

210. PENNEY u. BALFOUR: J. Path. Bact. 61:171 (1949)
211. PERLA u. GOTTESMAN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.
28:650 (1931)
212. PERSSON: Nature 168:119 (1951)
213. PICKERING: Lancet 81 (1950)
214. PIROZYNSKI u. AKERT: Schweiz. med. Wschr. 79:745 (1949)
215. PLOTZ: Arch. Derm. 61:913 (1950)
216. POLLEY u. MASON: J. amer. Med. Assoc. 142:1474 (1950)
217. RAGAN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 72:718 (1949)
218. RACKEMANN: Arch. int. Med. 87:598 (1951)
219. RANTZ, DI CAPRIO u. RANDALL: Amer. J. med. Sci.
224:964 (1952)
220. RICH, BERTHRONG u. BENNET:
Bull. Hopkins Hosp. Baltim. 87:549 (1950)
221. RIEBOLD: Münch. med. Wschr. 77:90 (1930)
222. RIEHL: Zbl. Hautkrkh. 54:484 (1937)
223. RIEHL: Arch. Derm. 177:252 (1938)
224. RIMINGTON: Ann. rheum. dis. 8:34 (1949)
225. RINEHART: Zit. N. Engl. J. Med. 242:514 (1950)
226. ROSE u. BROWNE: Amer. J. Physiol. 124:402 (1938)
227. ROSE u. BROWNE: Amer. J. Physiol. 131:589 (1941)
228. SAVAGE, GREEN, REISS, GOOD u. BACH:
Proc. roy. Soc. Med. 43:11 (1950)
229. SCHAAL: Dtsch. med. Wschr. 76:609 (1951)
230. SCHITTENHELM: Verh. Dtsch. Ge. inn. Med. 1937
231. SCHITTENHELM: Zit. Dtsch. Ges. wes. 5:397 (1950)
232. SCHLIEPHAKE: Münch. med. Wschr. 92:97 (1950)
233. SEIFTER, BAEDER u. DERVINIS: Proc. Soc. Exper. Biol. a.
Med. 72:136 (1949)
234. SEIFTER, BAEDER u. BEAGANY: Proc. Soc. Exper. Biol. a.
Med. 72:277 (1949)
235. SEIFTER, WARTER u. FITCH: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.
73:1 (1950)

236. SELYE: Brit.J.exper.Path. 17:234 (1936)
237. " J.clin.Endocrinol. 6:117 (1946)
238. " Textbook of Endocrinology. Univ.de Montreal, 1947
239. " Zit.Schweiz.med.Wschr. 79:745 (1949)
240. " Brit.med.J. 1129 (1949)
241. " Med.Klin. 45:1637 (1950)
242. " Zit.Ärztl.Forsch. 4:I/23 (1950)
243. " The Physiol.a.Path.of Expos.to Stress.
Acta Inc.Montreal Can.Med. 1950
244. " Dtsch.med.Wschr. 76:965, 1001 (1951)
245. " SYLVESTER, HALL u.LEBLOND:
J.amer.Med.Assoc. 124:201 (1944)
246. SOKOLOFF, SHARP u.KAUFMAN: Amer.J.Path. 27:706 (1951)
247. SOLOVEY: Bull.Biol.e.Méd.exér.URSS 7:358 (1939)
248. SOMMERVILLE, MARRIAN, DUTHIE u.SINCLAIR: Lancet 116 (1950)
249. SPIESS u.STONE: Lancet 11 (1950)
250. SPIESS, STONE, MAEYER u.NIEDERMEIER: Lancet 1219 (1949)
251. SPRAGUE, POWER, MASON, ALBERT u.MATHIESON:
Arch.int.Med. 85:199 (1950)
252. STIEVE: Z.f.Gebh.u.Gyn. 127:209 (1947)
253. STOERK u.SOLOTOROVSKY: Amer.J.Path. 26:708 (1950)
254. STRAUSS: Zit.Dtsch.Ges.-wes. 5:397 (1950)
255. STUDER: Ref.Dtsch.Rheumatagung in Bad Pyrmont 1950
256. SWYER: Biochem.J. 42:28 (1948)
257. THADDEA: Z.f.Gebh.u.Gyn. 110:225 (1935)
258. THANNHAUSER: Rheumaprobleme. Thieme, Stuttgart, 1931
259. TONUTTI: Zit.Med.Klin. 45:269 (1950)
260. TURTUR: Inaug.Diss.München, 1948
261. UEHLINGER: Schweiz.med.Wschr. 81:261 (1951)
262. UEHLINGER, AKERT u.PIROZYNSKI: Bull.Schweiz.Akad.Med.
Wiss. 6:157 (1950)
263. UMBER: Dtsch.med.Wschr. 52:1631(1926)
264. VEIEL: Zit.Dtsch.Ges.-wes. 5:397 (1950)
265. VELASCO: Schweiz.med.Wschr. 79:295 (1949)

266. VOGL: Zit. Rheumatismus und Grenzgebiete. Springer, Berlin
1933
267. VOGT: Z. Physiol. 102:341 (1943)
268. VOGT: Z. Physiol. 103:317 (1944)
269. VOIT: Med. Klin. 47:169 (1952)
270. VOHLAND: Med. Welt 20:1303 (1951)
271. WEICHSELBAUM: Zit. Münch. med. Wschr. 77:89 (1930)
272. WEISSBECKER: Zit. Med. Welt 20:141, 173 (1951)
273. WEISSBECKER: Zit. Med. Wschr. 94:324 (1952)
274. WEISSBECKER u. HEILMEYER: Münch. med. Wschr. 93:676 (1951)
275. v. WENDT: Z. f. d. ges. Inn. Med. 4:571 (1949)
276. WERLE: Biochem. Z. 337 (1949)
277. WEST u. NEWNS: Lancet 515 (1952)
278. WESTPHAL: Med. Klin. 46:355 (1952)
279. WHITE: J. Allergy 21:273 (1950)
280. WHITE u. DOUGHERTY: Amer. N. Y. Acad. Sci. 46:859 (1946)
281. WIESEL: Z. f. Bäderk. 3:297
282. WILSON: J. Physiol. 99:241 (1941)
283. WINTER, SILBER u. STOERK: Endocrinol. 47:60 (1950)
284. WOLFRAM u. ZWEMER: J. exper. Med. 61:9 (1935)
285. WYMAN: Amer. J. Physiol. 89:356 (1929)
286. ZIMMER: Z. f. ärztl. Fortb. 1927
287. ZIMMER: Zit. Münch. med. Wschr. 77:90 (1930)
288. ZORN: Dtsch. Ges. -wes. 5:397 (1950)
289. ZORN: Die Pathogenese des rheumatischen Syndroms im
Lichte der Nebennierenrinden-Hormone. Fischer, Jena
1951
290. ZUCKERSTEIN: Klin. Med. (UdSSR) 29:63 (1951)

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
Rheuma und Keimdrüseninsuffizienz	9
Rheuma und dysthyreotische Zustände	14
Rheuma und Nebennierenrindenunterfunktion	17
Chemie und Physiologie der Nebennierenrinde	19
Corticoide und Experimentalarthritiden	22
Klinik der antirheumatischen Cortisontherapie	27
Corticoide und Antigen-Antikörperreaktion	32
Corticoide u. Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System	38
NNR. und Ablauf entzündlicher Reaktionen	42
Rheuma und Cortison-Cebion-Therapie	45
Ovarialfunktion und antirheum. Rindenaktivität	49
Nebennierenrinde und Rheumaätiologie	51
Zusammenfassung	55
Literaturangabe	57

Es ist mir eine angenehme Pflicht,

Herrn Professor Dr. B i c k e n b a c h für die Übernahme
des Referates meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich

Herrn Professor F r e n k e l für die Vergebung des Themas
und für die mir gewährte Unterstützung und Hilfe bei Ausar-
beitung und Wahl der Literatur und Abgabe des Vorreferates.

Herrn Dekan Prof. Dr

b ü n g e l e r

sage ich meinen verbindlichsten Dank für die Annahme der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Frau Halyna Podiuk - Klufas, bin am 5. Oktober 1927 in Bebeluja-Sniatyn, West-Ukraine, als Tochter des Dr. Podiuk geboren.

Die Bürgerschule habe ich vom Jahre 1934 bis 1939 in Sniatyn besucht. Vom Jahre 1939 bis 1941 besuchte ich die Mittelschule ebenso in meiner Heimatstadt. Während der Jahre 1941 bis 1944, die Zeit der deutschen Besatzung, ging ich in das Ukrainische Staatsgymnasium in Kolomea. Im März 1944 wusste unsere Familie vor der sowjetischen Invasion nach Österreich und dann nach Deutschland flüchten. Das Abitur habe ich 1946 in München gemacht.

Anschliessend studierte ich an der hiesigen Universität Medizin. 1949 musste ich mein Studium infolge Auswanderung nach den Vereinigten Staaten unterbrechen. Dort besuchte ich die Premedial School, und erhielt 1952 ein Diploma vom Liberal Arts College in Syracuse, New York.

Im November 1952 kam ich nach Deutschland zurück, um mein Studium fortzusetzen und hier zu beenden.

